

Departement für Pferde
Abteilung Anästhesiologie der Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst

Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von
Frau Dr. med. vet. Karin Kalchofner Guerrero

**Studie zum Vergleich des postoperativen Schmerzverhaltens bei
Katzen nach Ovariohysterektomie unter Alfaxalon- oder
Medetomidin-Ketamin Anästhesie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Andrea Schwarz

Tierärztin
von Basel Stadt

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. PhD Regula Bettschart-Wolfensberger, Referentin
PD Dr. med. vet. Iris M. Reichler, Korreferentin

Zürich 2013

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
2. Summary	5
3. Einleitung	6
4. Literaturübersicht	8
4.1 Schmerztherapie in der Kleintiermedizin	8
4.2 Schmerzevaluation in der Kleintiermedizin	9
4.2.1 Visuelle Analogskala (Visual analogue scale; VAS)	10
4.2.2 Numerische Bewertungsskala (Numerical rating scale; NRS)	11
4.2.3 Einfache deskriptive Skala (Simple descriptive scale; SDS)	11
4.2.4 Multiparametrische Schmerzevaluationsskalen (Composite Pain Scales; CPS)	12
4.3 Schmerzevaluation bei der Katze	13
4.4 Anästhesie und Analgesie für die Ovariohysterektomie bei Katzen	14
4.5 Ketamin	17
4.5.1 Chemische Eigenschaften	18
4.5.2 Pharmakokinetik	18
4.5.3 Pharmakodynamik	19
4.6 Medetomidin	22
4.6.1 Chemische Eigenschaften	22
4.6.2 Pharmakokinetik	22
4.6.3 Pharmakodynamik	22
4.7 Die Kombination Medetomidin- Ketamin	25
4.8 Alfaxalon	26
4.8.1 Hintergrund	26

4.8.2 Chemische Eigenschaften	28
4.8.3 Pharmakokinetik	29
4.8.4 Pharmakodynamik	31
4.8.5 Kardiovaskuläre und respiratorische Effekte bei der Katze	32
4.8.6 Zentralnervöse Effekte bei der Katze	34
5. Material und Methoden	38
5.1 Charakterisierung des Patientengutes	38
5.2 Präoperatives Vorgehen.....	39
5.3 Anästhesieprotokoll	40
5.4 Chirurgisches Vorgehen	41
5.5 Intraoperative Überwachung	42
5.6 Postoperative Überwachungsphase.....	43
5.6.1 Sedationsskala 0-3 Punkte (Grint et al. 2006)	46
5.6.2 Visuelle Analogskala (VAS; 0-100mm; Holton et al. 1998).....	47
5.6.3 Multiparametrische Schmerzevaluationsskala (CPS; 0-24 Punkte; modifiziert nach Al-Gizawiy & P Rudé 2004)	47
5.6.4 Messung der Wundsensibilität mit dem Druckreizschwellenmessgerät (MWTD; Benito-de-la-Víbora et al. 2008)	49
5.6.5 Videodokumentation	53
5.7 Statistik	53
6. Resultate	55
6.2 Zusätzlich benötigte Analgetika.....	56
6.3 Sedationsgrad	57
6.4 Multiparametrische Schmerzevaluationsskala (Composite Pain Scale; CPS)	58
6.5 Visuelle Analogskala (VAS).....	59

6.6 Mechanische Druckmessung der Schmerzschwelle mit dem Druckreizschwellenmessgerät (MWTD- Werte)	60
6.7 Korrelation zwischen der multiparametrischen Schmerzskala CPS, visuellen Analogskala VAS und Druckreizschwellenmessung MWTD	61
6.8 Komplikationen	62
7. Diskussion	63
8. Referenzen	74
9. Danksagungen	93
10. Anhänge	94
10.1 Tabellen	94
10.2 Überwachungsprotokoll	99

1. Zusammenfassung

Das postoperative Schmerzverhalten von Katzen nach Ovariohysterektomie (OHE) unter Medetomidin-Ketamin- oder Alfaxalonanästhesie wurde verglichen. 21 Katzen wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt: In Gruppe A (n=10) erfolgte die Anästhesieeinleitung mit Alfaxalon (5 mg/kg intravenös [IV]), in Gruppe MK (n=11) mit Medetomidin (30 µg/kg intramuskulär [IM]) gefolgt von 5 mg/kg Ketamin IV nach 5 Minuten. Bei Reaktion auf chirurgische Stimuli wurde Alfaxalon (Gruppe A, 2 mg/kg) oder Ketamin (Gruppe MK, 2 mg/kg) IV nachdosiert. Die Schmerzevaluation erfolgte mittels einer visuellen Analogskala (VAS; 0-100mm), einer multiparametrischen Schmerzskala (CPS, 0-24 Punkte) sowie dem Druckreizschwellenmessgerät (MWTD, Newton) durch eine geblindete Beobachterin präoperativ (Basiswert) sowie 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 und 24 Stunden postoperativ. Bei einem $CPS \geq 13$ wurde Butorphanol (0.2 mg/kg IV) injiziert. Die statistische Analyse erfolgte mit einem generalisierten linearen Modell, ANOVA mit Bonferroni Dunn und ungepaarten t-tests. CPS Punkte unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Gruppe A zeigte höhere VAS- (Stunden 0.5, 1, 2, 4, 12, 16, 20, 24) und tiefere MWTD-Werte (Stunde 8, 12). Ausser Gruppe A zu Stunde 0 hatten beide Gruppen erniedrigte MWTD-Werte verglichen zum Basiswert. 5 Katzen (Gruppe AA: 4; Gruppe MK: 1) benötigten Butorphanol. Die Anästhesie mit Medetomidin-Ketamin lieferte eine bessere postoperative Analgesie als mit Alfaxalon bei Katzen nach OHE.

2. Summary

Study aim was to compare postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy (OHE) under alfaxalone or medetomidine-ketamine anaesthesia. Twenty-one cats were randomly assigned to two groups: in group A (n=10) anaesthesia was induced with alfaxalone (5 mg/kg intravenously [IV]), in group MK (n=11) with medetomidine (30 µg/kg intramuscularly [IM]) followed by ketamine after 5 minutes (5 mg/kg IV). In response to surgical stimulation, alfaxalone (group A; 2 mg/kg) or ketamine (group MK; 2 mg/kg) was injected IV. Behavioural data were collected by a blinded observer using a composite pain scale (CPS; 0-24 points), visual analogue scale (VAS; 0-100mm) and mechanical wound threshold device (MWTD; Newton) prior to (baseline) and 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 hours postoperatively. Rescue analgesia (butorphanol 0.2 mg/kg IM) was provided if CPS was ≥ 13 . Data were analyzed using general linear model ANOVA with Bonferroni Dunn and unpaired t-tests. CPS scores did not differ between groups over time. Group A had higher VAS scores at 0.5, 1, 2, 4, 12, 16, 20 and 24 hours. MWTD values of group A were lower at 8 and 12 hours. Both groups had decreased MWTD values at all time points postoperatively compared to baseline (except in group A; 0 hours). Five cats required rescue analgesia (group AA: 4; group MK: 1). Anaesthesia with medetomidine-ketamine provided better postsurgical analgesia than alfaxalone in cats undergoing OHE.

3. Einleitung

Alfaxalon, ein synthetisches neuroaktives Steroid welches mit den γ -Aminobuttersäurerezeptoren A (GABA_A) interagiert, etablierte sich in den letzten Jahren als beliebtes Injektionsanästhetikum für die Einleitung der Allgemeinanästhesie bei Hunden und Katzen. Nach intravenöser Applikation zeigt Alfaxalon einen raschen Wirkungseintritt, schnelle Umverteilung ins Gewebe und eine kurze Halbwertszeit von 45 Minuten bei der Katze. In klinisch relevanten Dosierungen erfolgt eine minimale Depression des kardialen und respiratorischen Systems. Selbst nach multipler Bolusapplikation zur Verlängerung der Anästhesie scheint Alfaxalon nicht zu kumulieren (Whittem et al. 2008; Muir et al. 2009). Diese Vorteile sowie die im Gegensatz zu anderen Injektionsanästhetika längere Haltbarkeit machen Alfaxalon auch für die Verwendung in der Privatpraxis attraktiv (Strachan et al. 2008). Gemäss einer Umfrage, die im Vorfeld dieser Studie durchgeführt wurde, wird für die Ovariohysterektomie bei der Kätzin in den Schweizer Privatpraxen die Kombination Medetomidin-Ketamin am häufigsten verwendet. Vorteile dieser Kombination liegen in der Einfachheit der intramuskulären Injektion und der analgetischen Wirkung; Nachinjektionen zur Verlängerung der Anästhesie sind jedoch limitiert und kardiovaskuläre Nebenwirkungen können fatale Folgen haben (Stenberg 1989; Dobromylskyj 1996; Lamont et al. 2001). Alfaxalon wäre mit den oben genannten Vorteilen eine gute Alternative zu Medetomidin-Ketamin für kurzzeitige chirurgische Eingriffe bei der Katze. In Studien bei Labortieren wurde nach präemptiver Alfaxalongabe eine Antinozizeption festgestellt (Gilron & Coderre 1996). Es wäre wichtig zu wissen, ob dies auch auf die Katze zutrifft, oder ob dieses Medikament bei dieser Spezies zwingend nur in Kombination mit einem Analgetikum verabreicht werden darf. Dies wurde bisher nicht untersucht. Ziel der vorliegenden Studie war es, das

postoperative Schmerzverhalten bei Kätzinnen nach Ovariohysterektomie unter Medetomidin-Ketamin- oder Alfaxalonanästhesie unter Praxisbedingungen zu vergleichen.

4. Literaturübersicht

4.1 Schmerztherapie in der Kleintiermedizin

Kastrationen gehören zu den am häufigsten durchgeführten Eingriffen in der Kleintierpraxis. Sie werden auch heute noch häufig ohne eine adäquate Schmerztherapie durchgeführt. In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 1993 erhielten mehr als zwei Drittel der Hunde sowie fast alle Katzen, die verschiedenen chirurgischen Eingriffen unterzogen wurden, keine Schmerztherapie (Hansen & Hardie 1993). Auch andere Studien erwähnen, dass Tierärzte in Kanada, Grossbritannien und Australien nur bei 9 - 26% der Katzen und Hunde nach Ovariohysterektomien oder Kastrationen Analgetika verabreichten (Dohoo & Dohoo 1996a; Dohoo & Dohoo 1996b; Lascelles & Waterman 1997; Dohoo & Dohoo 1998; Capner et al. 1999).

Als Begründung für die Enthaltung einer Schmerztherapie insbesondere bei Katzen gaben diese Tierärzte v.a. die Angst vor adversen Opioidreaktionen wie Dysphorie oder Manie an (Hansen & Hardie 1993). In vielen Studien wird die zurückhaltende Anwendung von peri- und postoperativen Analgetika auch als eine Folge der Schwierigkeit Schmerz beim Tier objektiv zu erkennen beschrieben (Hellyer & Gaynor 1998). Ein Tier kann sich nicht verbal äussern, dies erschwert die Einschätzung der Schmerzen deutlich. In der Humanmedizin lässt sich diese Situation am ehesten vergleichen mit der Beurteilung von Schmerzen bei Neugeborenen, Kindern oder Menschen, die sich aufgrund einer Behinderung oder Krankheit nicht verbal äussern können. Auch dort wird aufgrund von Unwissen über Vor- und Nachteile verschiedener Analgetika oder Nicht-Erkennen von Schmerzzuständen häufig die adäquate Schmerztherapie vorenthalten (Cummings et al. 1996). Ob beispielsweise ein Säugling Schmerz empfindet, kann häufig nur aus indirekten Messungen oder Beobachtungen

sowie metabolischen Veränderungen abgeleitet werden. Die Definition von Schmerz gemäss der Terminologie der *International Association for the study of pain* (IASP) aus dem Jahr 1983 lautet: „Schmerz ist eine unangenehme sensorische und emotionelle Erfahrung, die durch eine tatsächliche oder potentielle Gewebeschädigung ausgelöst wird.“ Erst im Jahre 2001 wurde folgender Satz ergänzt: „Die Unfähigkeit zu kommunizieren negiert in keinem Fall die Möglichkeit, dass ein Individuum Schmerz erfährt und eine angepasste Schmerztherapie benötigt.“

4.2 Schmerzevaluation in der Kleintiermedizin

Die Erkennung von Schmerz beim Tier ist schwierig und kann eine grosse Herausforderung darstellen, da sie auf einer Interpretation des Verhaltens durch einen Beobachter beruht (Anil et al. 2002). Das häufigste Zeichen von Schmerz ist eine Veränderung im Verhalten des Tieres. Ausdruck von Schmerz verändert sich jedoch mit Alter und Spezies. Auch zwischen den einzelnen Individuen gibt es Unterschiede. So neigen Katzen dazu, Schmerz zu verstecken (Hellyer et al. 2007), weil dies in der Natur ein Zeichen von Verwundbarkeit darstellen würde.

Klinische Kriterien (systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, rektale Körpertemperatur) sowie Konzentrationen von Kortisol, Katecholamine, Glukose β -Endorphine im Plasma und Hämatokrit als Indikatoren von postoperativem Schmerz bei Katzen konnten keine signifikante Unterschiede bei Katzen mit Analgesie und solchen ohne Analgesie erfassen (Smith et al. 1996; Cambridge et al. 2000). Auch beim Hund sind physiologische Parameter keine verlässlichen Indikatoren für Schmerz (Conzemius et al. 1997; Holton et al. 1998). Viele andere Faktoren wie beispielsweise Stress und

Umwelt beeinflussen klinische Parameter, und können deshalb nicht als verlässliche Indikatoren für Schmerz herangezogen werden.

In der Humanmedizin ist das Feedback des Patienten durch Selbstevaluation mittels einer visuellen Analogskala (Visual Analogue Score; VAS) ein wichtiges Hilfsmittel für die Schmerzevaluierung (Williams et al. 2000). Bei Tieren und Neonaten ist eine Selbstevaluation unmöglich, jegliche Beurteilung muss zwingend durch einen Beobachter durchgeführt werden.

Bis anhin existiert kein objektiver Goldstandard für die Messung von Schmerz. Jede neue Schmerzskala muss sich deshalb gegen andere subjektive, auf Verhalten basierende Evaluierungssysteme durchsetzen.

Es folgt eine Übersicht über verschiedene Schmerzevaluierungssysteme beim Kleintier, welche alle aus der Humanmedizin übernommen wurden.

4.2.1 Visuelle Analogskala (Visual analogue scale; VAS)

Die visuelle Analogskala (Abbildung 1) besteht aus einer 100 mm langen Linie, deren Enden für die Schmerzintensität stehen, wobei 0 mm für „keinen Schmerz für diesen Eingriff“ steht und 100 mm für „maximaler Schmerz für diesen Eingriff“. Der Beobachter platziert eine Marke auf der Linie, welche für ihn die Schmerzintensität des Tieres am besten widerspiegelt. Die Distanz zwischen der 0 mm Markierung und der durch den Beobachter gesetzten Markierung stellt die Schmerzpunktzahl (Pain Score) in Millimetern dar (Holton et al. 1998).

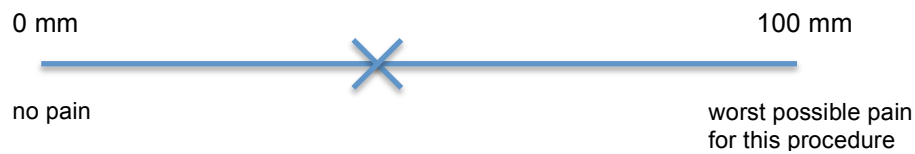


Abbildung 1: Visuelle Analogskala (VAS).

4.2.2 Numerische Bewertungsskala (Numerical rating scale; NRS)

Die numerische Bewertungsskala ist ähnlich wie die visuelle Analogskala aufgebaut, der Beobachter teilt der Schmerzintensität jedoch einen numerischen Wert zu. Diese Skalen reichen von 0 bis 10 oder 0 bis 100 mit denselben Endpunkten wie bei der visuellen Analogskala (Holton et al. 1998).

4.2.3 Einfache deskriptive Skala (Simple descriptive scale; SDS)

Die einfache deskriptive Skala, die aufgrund ihrer Einfachheit häufig verwendet wird, misst nur die Schmerzintensität. Sie beinhaltet vier bis fünf Ausdrücke, welche die verschiedenen Schmerzintensitäten beschreiben (kein Schmerz, leichtgradiger Schmerz, mittelgradiger Schmerz, hochgradiger Schmerz). Jede Beschreibung ist mit einer Nummer verbunden, welche dann in der Schmerzpunktzahl für dieses Tier resultiert (Holton et al. 1998).

Die numerische Bewertungsskala und die visuelle Analogskala wurden sowohl bei Hunden und Katzen wie auch bei Labortieren, Kindern und Neonaten bereits

verwendet. Studien bestätigen, dass NRS und VAS auch dann zu reproduzierbaren Ergebnissen führen, wenn sie von verschiedenen Beobachtern angewendet werden (Welsh et al. 1993; Conzemius et al. 1997). In der Pädiatrie konnte auch eine Korrelation zwischen Evaluation durch den Patienten und Evaluation durch die Pflegekräfte zwischen diesen beiden Skalen festgestellt werden (Manne et al. 1992). Aus diesen Studien ging auch hervor, dass der VAS sensitiver als der NRS zu sein scheint (Manne et al. 1992; Welsh et al. 1993).

Im Gegensatz dazu war die Evaluation von akutem Schmerz bei Hunden in der klinischen Umgebung mittels NRS, VAS und SDS unzuverlässig, da lediglich eine Dimension der Schmerzerfahrung, die Intensität, nicht aber die emotionale Komponente (Stress, Angst) erfasst wurde (Holton et al. 1998).

4.2.4 Multiparametrische Schmerzevaluationsskalen (Composite Pain Scales; CPS)

Im Gegensatz zu NRS, VAS und SDS stehen die multiparametrischen Schmerzevaluationsskalen (Composite Pain Scales; CPS), welche auch die sensorischen und emotionalen Aspekte des Schmerzes miteinbeziehen. Einer der am besten validierten CPS ist zurzeit der Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS), eine verhaltensorientierte Schmerzskala für die Erfassung von akutem Schmerz beim Hund. Ein strukturierter Fragensatz für den Beobachter folgt einem Standardprotokoll, welches sowohl die Beurteilung von provoziertem und unprovoziertem spontanem Verhalten als auch die Interaktion zwischen Beobachter und Tier erfasst. Jeder Beschreibung wird eine Punktzahl zugeordnet und die

Endsumme entspricht der Schmerzpunktzahl des Tieres (Holton et al. 2001; Morton et al. 2005).

Modifizierte Versionen von diesem CMPS konnten auch in anderen Kliniken validiert werden. Beim Vergleich von subjektiven SDS Skalen mit dem CMPS durch den gleichen Beobachter konnte anhand des CMPS klar zwischen den verschiedenen Schweregraden von akutem Schmerz beim Hund unterschieden werden (Murrell et al. 2008).

4.3 Schmerzevaluation bei der Katze

Die Fähigkeit, Schmerz zu erkennen, ist die Voraussetzung für eine adäquate Schmerztherapie. Die Beobachtung des Verhaltens ist die beste Methode, um den Schmerzgrad der Katze einschätzen zu können (Lascelles & Waterman 1997). Die Schmerzerkennung bei der Katze ist schwierig, da sie ein komplexes Verhaltensrepertoire besitzt sowie Indikatoren für Schmerz subtil sind und daher leicht übersehen werden.

Katzen mit akutem postoperativem Schmerz können depressiv, immobil und ruhig sein. Auch eine Distanzierung von der Umwelt, nicht-responsives Verhalten auf Stimulation und Versuche, sich zu verstecken, können beobachtet werden. Gewisse Katzen reagieren aber auch mit Aggression, Vokalisation und Ruhelosigkeit (Taylor & Robertson 2004).

Eine adäquate Schmerzevaluation der Katze ist abhängig von der Entwicklung und Validierung von verhaltensbasierten multimodalen Schmerzerkennungsskalen. Validierte Skalen für die Schmerzevaluation existieren beim Hund (Firth & Haldane

1999; Holton et al. 2001). Für die Katze gibt es bis dato keine validierten Schmerzevaluierungssysteme (Taylor & Robertson 2004).

Andere Methoden wurden kürzlich entwickelt, um mittels thermaler und mechanischer Stimulation der Wunde eine Schmerzreaktion bei der Katze hervorzurufen bzw. die Wundsensibilität zu testen. Werden postoperativ im Vergleich zu präoperativ bei der mechanischen Stimulation der Wunde mit niedrigerer Krafteinwirkung auf die unmittelbare Wundumgebung bereits eine Reaktion ausgelöst, so weist diese erhöhte postoperative Sensitivität auf eine erhöhte Schmerzintensität in dieser Region hin. Für die mechanische Stimulation der Wunde wurden verschiedene Apparaturen entwickelt, die es auch erlauben ohne direkte Einwirkung des Beobachters Messungen vorzunehmen. Dies hat den Vorteil, dass die Katze in ihrem normalen Verhaltensrepertoire nicht gestört wird und keine Fixation des Tieres nötig ist, setzt aber eine längere Akklimatisationsphase voraus. Die Apparaturen werden entweder direkt über der Wunde oder, falls keine Wunde vorliegt und nur die Wirkung von Analgetika evaluiert werden soll, an der Vordergliedmasse oder am Thorax der Katze befestigt. (Slingsby et al. 2001; Dixon et al. 2002; Dixon et al. 2007; Benito-de-la-Víborra et al. 2008).

4.4 Anästhesie und Analgesie für die Ovariohysterektomie bei Katzen

In einer Umfrage zur Vorbereitung für diese Studie wurden Schweizer Tierärzte zu ihrer Medikation zur Kastration der Kätzin befragt. Insgesamt haben 82 Tierärzte die Umfrage retourniert.

Medetomidin-Ketamin war die am häufigsten verwendete Kombination zur Kastration der Kätzin; insgesamt 65 von 82 Tierärzten benutzen diese Kombination (79.2%). Von

diesen 65 Tierärzten verzichteten 18 gänzlich auf zusätzliche Analgesie (27.6 %), 17 (26.1%) kombinieren Medetomidin-Ketamin mit einem Opioid (Butorphanol oder Buprenorphin), 16 (24.6%) mit einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer und 16 (24.6%) verabreichen sowohl ein Opioid wie auch einen nichtsteroidalen Entzündungshemmer.

Siebzehn Prozent der Schweizer Tierärzte, die unsere Umfrage beantwortet haben, verwenden die Kombination Acepromazin-Ketamin. Von diesen Tierärzten verzichteten 4 gänzlich auf zusätzliche Analgesie, 6 verabreichen zusätzlich einen nichtsteroidalen Entzündungshemmer und 4 kombinieren Acepromazin-Ketamin mit einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer und einem Opioid (Butorphanol).

Weitere, von einzelnen Tierärzten verwendete Anästhesieprotokolle gemäss Umfrage waren die Kombinationen Medetomidin-Propofol und Xylazin-Ketamin.

Einer der Gründe für die Wahl dieser Kombinationen ist höchstwahrscheinlich, dass Ketamin intramuskulär verabreicht werden kann. Nur 21.9% der Tierärzte, welche die Umfrage beantwortet haben, legen einen intravenösen Verweilkatheter für die Durchführung einer Kastration.

Vor allem in der Schweiz wird Meloxicam häufig bei der Kastration der Kätzin verabreicht. Gemäss der Umfrage, die im Vorfeld dieser Studie erhoben wurde, verabreichen 17 % der Tierärzte Meloxicam. Diverse Studien haben sich mit dem Vergleich nichtsteroidaler Entzündungshemmer zur Analgesie nach Ovariohysterektomie bei Katzen befasst. Benito-de-la-Vibora et al. (2008) verglich bei 69 Kätzinnen die postoperative Analgesie mit Hilfe eines mechanischen Druckreizschwellenmessgerät nach Ovariohysterektomie unter präemptiv applizierter

Tolfenaminsäure (4 mg/kg subkutan.), Meloxicam (0.3 mg/kg subkutan) oder Placebo. Dabei waren die beiden Gruppen bezüglich Schmerzevaluation mittels VAS, NRS und Druckreizschwellenmessgerät und auch betreffend Bedarf an zusätzlichen Schmerzmitteln nicht unterschiedlich. Die Tiere der Tolfenaminsäure- und Meloxicamgruppe zeigten aber deutlich weniger Schmerz im Vergleich zur Placebogruppe. Es scheint, dass Meloxicam nicht nur sehr gute postoperative Analgesie vermittelt, sondern dass es auch die Wundsensitivität gegenüber mechanischer Stimulation deutlich erniedrigt (Benito-de-la-Víborra et al. 2008).

Auch in einer anderen Studie bei 40 Katzen nach Ovariohysterektomie unter Ketoprofen (2 mg/kg subkutan), Meloxicam (0.2 mg/kg subkutan), Carprofen (4 mg/kg subkutan) oder Tolfenaminsäure (4 mg/kg subkutan), jeweils postoperativ verabreicht, waren die Gruppen bezüglich Schmerzevaluation mittels VAS und Druckreizschwellenmessgerät nicht unterschiedlich (Slingsby et al. 2000). Alle vier nichtsteroidalen Entzündungshemmer vermittelten gute postoperative Analgesie, die VAS Werte waren in allen vier Gruppen niedrig und nur eine Katze in jeder Gruppe mit Ausnahme der Carprofengruppen benötigte zusätzliche Schmerzmittel.

Meloxicam, ein Cyclooxygenase – 2 (COX₂) selektiver nichtsteroidaler Entzündungshemmer der Gruppe der Oxicame, verfügt neben den analgetischen Eigenschaften zur Reduktion von postoperativem Schmerz auch über antipyretische und antiinflammatorische Effekte. In vitro Studien mit felinem Vollblut konnten bei maximaler Konzentration von Meloxicam im Plasma nach Applikation von 0.3 mg/kg eine Hemmung von COX₁ von 43% und eine Hemmung von COX₂ von 90% nachweisen (Giraudel et al. 2005b).

Die Pharmakokinetik von Meloxicam bei Katzen wurde bisher bei subkutaner und oraler Applikation beschrieben (Giraudel et al. 2005a; Lehr et al. 2010).

In einem experimentellen Entzündungsmodell bei Katzen konnten rasche maximale Konzentrationen von 800 ng/ml (Median) nach initialen oralen Dosen von nur 0.2 mg/kg Meloxicam (Lehr et al. 2010) gezeigt werden. Diese Dosierung scheint für die Kontrolle von akutem, chirurgischem Schmerz am effizientesten.

In einer Studie zum Vergleich der postoperativen Analgesie nach Meloxicam oder Butorphanol erhielten 72 Katzen präemptiv vor Onychektomie Meloxicam in einer Dosierung von 0.3 mg/kg subkutan und 66 Katzen Butorphanol in einer Dosierung von 0.4 mg/kg subkutan. Die Katzen der Meloxicam-Gruppe hatten tiefere Gesamtpunktzahlen in der Schmerzskala und benötigten weniger zusätzliche Schmerzmittel. Die präoperative Gabe von Meloxicam im Vergleich zu Butorphanol verbesserte die Analgesie für 24 Stunden ohne klinisch relevante adverse Nebenwirkungen (Carroll et al. 2005).

Auch der Vergleich von oralem/ subkutanem Meloxicam (0.3 mg/kg) und gegenüber oralem Buprenorphin (0.01 mg/kg) in einer randomisierten Studie bei 51 Katzen nach Ovariohysterektomie ergab in der Meloxicamgruppe signifikant tiefere Werte der Schmerzsskala (Gassel et al. 2005).

Sehr effektive Schmerzreduktion sowie minimale gastrointestinale Nebenwirkungen konnten auch nach chronischer Applikation von Meloxicam bei Katzen mit Osteoarthritis gezeigt werden (Gunew et al. 2008).

4.5 Ketamin

Ketamin, ein dissoziatives Anästhetikum, besitzt depressive Wirkung an der thalamo-neokortikalen Achse im zentralen Nervensystem und im zentralen Nukleus des Thalamus. Gleichzeitig stimuliert es das limbische System inklusive Hippocampus (Miyasaka & Domino 1968; Massopust et al. 1972).

4.5.1 Chemische Eigenschaften

Das kommerziell verwendete Ketamin (Summenformel $C_{13}H_{16}ClNO$) ist ein Razemat aus den beiden optischen Enantiomeren R(-) und S(+) Ketamin im Verhältnis 50:50. Das Enantiomer S(+) Ketamin wirkt stärker analgetisch und anästhetisch und scheint weniger Nebenwirkungen in Bezug auf Halluzinationen und Verwirrungszustände zu verursachen (Hustveit et al. 1995; Hirota & Lambert 1996).

4.5.2 Pharmakokinetik

Nach intravenöser Applikation von Ketamin kann eine zentralnervöse Wirkung nach weniger als einer Minute, und nach intramuskulärer Applikation nach 5 Minuten, beobachtet werden. Die schnelle Durchdringung der Blut-Hirnschranke wird durch die hohe Lipidlöslichkeit verursacht. Nach initialer Verteilung in gut durchbluteten Geweben erfolgt die Umverteilung zu weniger gut durchbluteten Geweben, was zum Ende der anästhetischen und hypnotischen Wirkungen führt (Cohen et al. 1973). Ketamin kann bei der Katze neben der intravenösen und intramuskulären Applikation auch trans mukosal verabreicht werden (Wetzel & Ramsay 1998).

Ketamin besitzt eine relativ schnelle Verteilungshalbwertszeit und Eliminationshalbwertszeit. Die Verteilungshalbwertszeit ist bei der Katze 2.7 Minuten, die Eliminationshalbwertszeit 78.66 Minuten und das Verteilungsvolumen beträgt 1.5 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt 37.54% (Hanna et al. 1988).

Ketamin wird zügig über das hepatische Cytochrom p450 System mittels Demethylation und Hydroxylation zu seinem primären Metaboliten Norketamin metabolisiert. Norketamin, das nur ca. 1/3 - 1/5 der Potenz von Ketamin besitzt, spielt möglicherweise eine Rolle in der verlängerten analgetischen Wirkung von Ketamin (Reich & Silvay 1989). Die Katze eliminiert den grössten Teil von Ketamin unverändert über die Niere, es werden nur geringe Mengen in der Leber zu Norketamin metabolisiert (Paddleford 1988). Die Metaboliten von Norketamin werden durch die Niere ausgeschieden.

4.5.3 Pharmakodynamik

Ketamin agiert mit verschiedenen Bindungsstellen am N-methyl-D-aspartat (NMDA), NMDA-unempfindlichen Glutamatrezeptor sowie an muskarinergen und nikotinergen cholinergen Rezeptoren und monoaminergen Transmitterrezeptoren.

Ketamin interagiert auch mit spannungsabhängigen Natrium und L-Typ-Calciumkanälen (Wong & Martin 1993).

Ketamin hat Effekte auf die aufsteigenden nozizeptiven Bahnen (Ohtani et al. 1979). Zusätzlich werden auch Interaktionen mit Opioidrezeptoren beschrieben, welche die Hemmung der nozizeptiven Inputs verstärken (Finck & Ngai 1982).

Der NMDA Rezeptor ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal, welcher durch den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat im zentralen Nervensystem aktiviert wird. Er ist zusammen mit anderen Faktoren in die Entstehung des sogenannten „Wind-up“ Phänomens involviert, welches eine zentrale Rolle in der Entstehung von chronischen Schmerzen spielt (Woolf 1989). Durch die nicht-kompetitive Bindung von Ketamin an den Phencyclidinrezeptor am NMDA- Kanal wird die Aktivierung von Glutamat verhindert und die NMDA-Rezeptor-Aktivität signifikant reduziert (Hirota & Lambert 1996). Die Blockade ist zeit- und konzentrationsabhängig, sowie abhängig von der Frequenz der Stimulation (MacDonald et al. 1987). Die Blockade der NMDA Rezeptoren kann die zentrale Sensibilisierung verhindern und auch bereits vorhandene Hypersensitivität vermindern (Woolf & Thompson 1991). Insbesondere bei präemptiver Applikation von Ketamin konnte eine effektivere analgetische Wirkung gezeigt werden (Tverskoy et al. 1994; Wong et al. 1996; Choe et al. 1997). Studien beim Menschen haben nach präemptiver Applikation von Ketamin eine deutlich reduziertes Bedürfnis nach Opioiden in der Schmerzbehandlung gezeigt (Roytblat et al. 1993; Fu et al. 1997). Ketamin hemmt die NMDA-rezeptorvermittelte Acetylcholinausschüttung, was die muskarinergen und nikotinergen Acetylcholinrezeptoren beeinflusst (Kress 1994).

Die Inhibition der NMDA- unempfindlichen Glutamatrezeptoren durch Ketamin wird über das Glutamat/Stickstoffoxidul(NO)/cGMP System vermittelt. Eine Aktivierung der NMDA- Rezeptoren stimuliert die NO-Synthese. Wird durch Ketamin diese NO-Synthese gehemmt, führt dies zu einem analgetischen Effekt. Studien im Tiermodell konnten durch intrathekale Applikation eines NO-Synthase-Inhibitors eine dosisabhängige antinozizeptive Antwort hervorrufen (Wood et al. 1990; Marin et al. 1993; Gonzales et al. 1995; Gordh et al. 1995).

Verschiedene Studien beschreiben eine Interaktion zwischen Ketamin und Opioidrezeptoren (Finck & Ngai 1982; Smith et al. 1987). Die stärkste Affinität besteht zu den μ - Rezeptoren, gefolgt von κ - und δ - Opioidrezeptoren (Smith et al. 1987).

Ketamin hat Einflüsse auf die intra- und extraneurale Aufnahme von Norepinephrin. Es bewirkt eine verlängerte synaptische Antwort bzw. eine erhöhte Aufnahme von Norepinephrin in die systemische Zirkulation (Kress 1994). Zusätzlich bewirkt Ketamin eine Hemmung der Dopamin- und 5-HT- Aufnahme, was zu einer Erhöhung der zentralen dopaminergen Aktivität führt (Martin et al. 1988).

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Wirkungsmechanismen verfügt Ketamin auch eine Wirkung auf die GABA_A- Rezeptoren. Auf den Aufbau und die Funktion der GABA-Rezeptoren im zentralen Nervensystem wird unter Punkt 4.8.4 genauer eingegangen. Nach Applikation von Ketamin in Oocyten von *Xenopus laevis* konnte eine signifikante Erhöhung der GABA_A -induzierten Calciumeinströme festgestellt werden. Ähnliche Effekte wurden im olfaktorischen Kortex und im Hippocampus beobachtet (Gage & Robertson 1985; Lin et al. 1992; Kress & Tas 1993).

Die kardiovaskulären Einflüsse von Ketamin sind sehr vielfältig. Am Herzen bewirken die direkten sympathomimetischen Einflüsse eine positive Inotropie und eine erhöhte Kontraktilität. Die direkte Wirkung von Ketamin am Herzen ist depressiv (Graf 1995).

Ketamin bewirkt Bronchodilatation, minimale respiratorische Depression mit milder Hyperkapnie in klinisch relevanten Dosierungen. Die protektiven Schutzreflexe der Atemwege bleiben besser erhalten im Vergleich zu anderen intravenösen Anästhetika. Eine respiratorische Depression bis hin zur Apnoe kann bei Überdosierungen vorkommen (Sears 1971; Szappanyos et al. 1971). Ein vorübergehend verminderter

arterieller Sauerstoffpartialdruck wurde bei Katzen nach Ketamingabe gezeigt (Haskins et al. 1975).

4.6 Medetomidin

4.6.1 Chemische Eigenschaften

Medetomidinhydrochlorid mit der Summenformel $C_{13}H_{16}CN_2HCl$ ist eine weisse kristalline, wasserlösliche Substanz (O'Neil 2001). Der α_2 -Adrenorezeptoragonist Medetomidin ist ein 50:50 Racemat aus den beiden optischen Enantiomeren Dexmedetomidin und Levomedetomidin.

4.6.2 Pharmakokinetik

Nach intramuskulärer Applikation von Medetomidin bei der Katze erfolgt eine rasche Verteilung im Gewebe mit Spitzenkonzentrationen nach 15 Minuten. Die maximale Plasmakonzentration nach 80 $\mu g/kg$ intramuskulärer Medetomidin-gabe bei der Katze beträgt 24.6 ng/ml, mit einem Verteilvolumen von 3.5 l/kg und einer Eliminationshalbwertszeit von 81 Minuten (Salonen 1989).

4.6.3 Pharmakodynamik

Der α_2 -Adrenorezeptor ist ein transmembraner, G-proteingekoppelter Rezeptor, welcher prä-, post- und extrasynaptisch in den verschiedensten Geweben vorkommt (Khan et al. 1999). Verschiedene Subtypen von α_2 -Adrenorezeptoren können definiert werden: α_{2a} ,

α_{2b} , α_{2c} und α_{2D} , welche über das zentrale Nervensystem verteilt sind. An diese Subtypen binden α_2 Adrenorezeptor-Agonisten und Antagonisten. Wichtigste Konsequenz der Stimulation der α_2 -Adrenorezeptoren ist die Inhibition der Ausschüttung von Neurotransmittern, mediert durch spannungsabhängige Calciumkanäle.

Medetomidin induziert eine dosisabhängige Erniedrigung der Freisetzung von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin im zentralen Nervensystem (Virtanen 1989). Die Wirkung am Locus coeruleus der Formatio reticularis im Hirnstamm ist verantwortlich für die sedativen und anxiolytischen Effekte der α_2 -Adrenorezeptor-Agonisten. Durch die Blockade des exzitatorischen Neurotransmitters Noradrenalin wird eine Sedation hervorgerufen (De Sarro et al. 1987).

Werden die zentralen und peripheren α_2 -Adrenorezeptoren stimuliert, kommt es zu vielfältigen kardiovaskulären Veränderungen. Bradykardie und assoziierte Bradyarrhythmien wie atrioventrikuläre Blöcke 1. und 2. Grades, hochgradige Reduktion im Herzauswurf und eine Erhöhung des systemischen Gefässwiderstandes können nach Anwendung von α_2 -Adrenorezeptor-Agonisten beobachtet werden (Pypendop & Verstegen 1998; Lamont et al. 2001; Lamont et al. 2002). Für die Bradykardie sind zwei Mechanismen verantwortlich: einerseits führt die Dämpfung des Sympathikustonus aufgrund verminderter Noradrenalinfreisetzung durch Aktivierung von zentralen Adrenorezeptoren zu einer erniedrigten Herzfrequenz, andererseits kommt es durch die Aktivierung von peripheren α_2 -Adrenorezeptoren zu einem erhöhten peripheren Gefässwiderstand und dann sekundär zu einer Barorezeptorreflexbradykardie. Die Reduktion im Herzauswurf ist nicht auf den direkten Einfluss der α_2 -Adrenorezeptoren

auf die myokardiale Kontraktilität zurückzuführen, sondern eine Folge des erhöhten peripheren Gefässwiderstandes und der reduzierten Herzfrequenz (Schmeling et al. 1991; de Morais & Muir 1995).

Der systemische arterielle Blutdruck, genauer gesagt die initiale Hypertension normalisiert sich über die Zeit, sobald die Effekte der α_2 -Adrenorezeptoren in der Peripherie schwinden (Golden et al. 1998). Höhere Dosierungen von Medetomidin scheinen durch Stimulation von peripheren Adrenorezeptoren eine stärkere initiale Hypertension hervorzurufen, in tieferen Dosierungen dominieren vor allem die zentralen Effekte (Vainio & Palmu 1989; Pypendop & Verstegen 1998). Auch die Verabreichungsweise (intramuskulär oder intravenös) spielt eine Rolle. Nach intravenöser Administration erfolgt eine schnellere Aufnahme und Absorption des Medikaments und der Effekt auf die peripheren Rezeptoren ist grösser. Es wird deshalb eine intramuskuläre Applikation empfohlen (Vainio & Palmu 1989).

Eine Sedation mit α_2 -Adrenorezeptor-Agonisten resultiert in einer leichtgradigen Depression der Atmung, als Folge der zentralen Depression. Auf Höhe der Interneurone im Rückenmark führen die α_2 -Adrenorezeptor-Agonisten zu einer Hemmung der Übertragung und bewirken so eine Muskelrelaxation (Cullen 1996).

α_2 -Adrenorezeptor-Agonisten bewirken Analgesie durch Stimulation der Rezeptoren an verschiedenen Stellen im Gehirn und im Rückenmark. Eine hohe Konzentration von α_2 -Adrenorezeptoren findet sich im Dorsalhorn des Rückenmarks sowie im Hirnstamm (Unnerstall et al. 1984). Nach elektrophysiologischen Studien vermutet man prä- und postsynaptisch hemmende Mechanismen, welche für die antinozizeptiven Eigenschaften verantwortlich sind (Yaksh 1985). Während der Nozizeption,

insbesondere der Modulation, kommt es zu Interaktionen zwischen Opioidrezeptoren und α_2 -Adrenorezeptoren im Gehirn und im Rückenmark (Ossipov et al. 1989; Omote et al. 1991). Dabei halten die analgetischen Effekte ungefähr halb so lange an wie die sedativen Effekte, was eine zusätzliche Verwendung von Analgetika bei chirurgischen Eingriffen impliziert (Cullen 1996).

Beim Kleintier kann es nach Applikation von Medetomidin zu Erbrechen kommen. α_2 -Adrenorezeptor-Agonisten stimulieren die Chemorezeptor-Triggerzone, welche sich in unmittelbarer Nähe zum Locus coeruleus im Gehirn befindet (Colby et al. 1981). Erbrechen nach Medetomidin-Gabe trat bei bis zu 90% der Katzen auf (Vaha-Vahe 1989).

4.7 Die Kombination Medetomidin- Ketamin

Die Kombination von Ketamin und Medetomidin wird in der Anästhesie bei Katzen häufig angewendet. Vom praktischen Standpunkt aus wird die Möglichkeit der intramuskulären Injektion mit geringen Volumina geschätzt.

Ein weiterer Vorteil dieser Kombination ist die Verbesserung der Qualität der Muskelrelaxation gegenüber der alleinigen Anwendung von Ketamin (Cullen & Jones 1977; Verstegen et al. 1989; Verstegen et al. 1991). Durch die Kombination dieser beiden Medikamente wird eine gute Analgesie sowohl der somatischen als auch der viszeralen Komponenten gewährleistet. Idealerweise balancieren sich die kardiodepressiven Veränderungen (Medetomidin) mit den stimulierenden Effekten (Ketamin) aus. Trotzdem beinhaltet diese Kombination einige Risiken und unerwünschte Wirkungen. Kardiovaskuläre Veränderungen wurden in der Studie von

Dobromylskyi (1996) bei 15 Katzen während der Kastration untersucht. Nach einer intramuskulären Injektion von 80 µg/kg Medetomidin und 5 mg/kg Ketamin verringerte sich die Herzfrequenz um durchschnittlich 31%. Bei insgesamt 5 Katzen konnten ventrikuläre Extrasystolen mit Pulsdefizit, Bigeminie für 7 Minuten, AV-Blöcke 2. Grades oder verlängerte P-P-Intervalle mit Pulsdefizit festgestellt werden. Eine respiratorische Depression ist beschrieben (Verstegen et al. 1989; Verstegen et al. 1991; Dobromylskyj 1996).

4.8 Alfaxalon

4.8.1 Hintergrund

Alfaxalon ist ein Neurosteroid. In Kombination mit dem Steroidderivat Alphadolon wurde Alfaxalon als Teil eines intravenösen Anästhetikums namens CT 1341 zum ersten Mal im Jahre 1971 unter dem Namen Althesin (GlaxoSmithKline) für die Humanmedizin registriert. Als Lösungsmittel wurde 20% Cremophor EL (polyethoxyliertes Rizinusöl) verwendet (Child et al. 1971; Sear 1996). Wenig später kam mit dem Injektionsanästhetikum Saffan (Schering Plough Animal Health) ein Präparat dieser Wirkstoffkombination zur Anästhesieeinleitung für die Veterinärmedizin auf den Markt.

Alfaxalon besitzt die fast zweifache anästhetische Wirksamkeit von Alphadolon (Goodchild et al. 2000; Nadeson & Goodchild 2000). Alphadolon wurde der Formulierung hinzugefügt, da es die Löslichkeit von Alfaxalon in der Kombination erhöht und weil es neben der anästhetischen auch antinozizeptive Effekte besitzt (Child et al. 1971; Nadeson & Goodchild 2000; Winter et al. 2003). Frühere Studien beschrieben, dass Saffan die Aktivität der spinalen Neurone durch eine Interaktion am GABA_A-Rezeptor hemmen kann (Harrison et al. 1987a; Harrison et al. 1987b; Mistry & Cottrell

1990). Bei der wachen Ratte konnte Saffan Antinozizeption auslösen. Es wurde gezeigt, dass diese Effekte aufgrund von Interaktionen von Alphadolon mit spinalen GABA_A-Rezeptoren auch dann zustande kommen, wenn die Substanz intraperitoneal (also nicht direkt spinal) appliziert wurde (Nadeson & Goodchild 2000; Nadeson & Goodchild 2001).

Aus Studien über die kardiopulmonären Effekte von Saffan bei Katzen wurde gefolgert, dass anästhetische Dosen (9-12 mg/kg intravenös) signifikante kardiopulmonäre Depression sowie Apnoe hervorrufen (Dyson et al. 1987).

Althesin beim Menschen ist assoziiert mit einem initialen Abfall im systemischen Gefäßwiderstand, gefolgt von einer verspäteten Erniedrigung im Schlagvolumen (Sear & Prys-Roberts 1979). Inakzeptable adverse Reaktionen wie Schmerzen bei Injektion, Hyperämie und Ödeme der Pinnae oder Vorderpfoten in 69% der Fälle, Husten, Laryngospasmen bei Intubation, Zyanose, postoperativer Vomit und Opisthotonus, Defäkation, unruhige Aufwachphase sowie Hyperreflexie und Hypersensitivität bei Berührung wurden bei Katzen beobachtet. Hyperventilation, bedingt durch eventuelle ZNS Depression oder aufgrund der Hypotension sowie ZNS-Stimulation wurden ebenfalls beschrieben (Haskins et al. 1975; Dodman 1980; Middleton et al. 1982).

Zu allergischen Reaktionen nach intravenöser Verabreichung von CT 1341 kam es bei Katzen, Hunden und Menschen (Sear 1996). Das Lösungsmittel für CT 1341 (Saffan, Althesin) basierte auf einem polyethoxylierten Rizinusöl, dem Cremophor EL, welches für die meisten der gravierenden Nebenwirkungen und anaphylaktoiden Reaktionen (Urticaria, Hypotension, kutane Erytheme) verantwortlich gemacht werden konnte. Cremophor EL führt zu Hypersensitivitätsreaktionen sowie zur Histaminfreisetzung beim Tier, in dem es die Mastzelldegranulation fördert (Child et al. 1971; Fisher 1975; Glen et al. 1979; Ennis & Lorenz 1985; Ennis et al. 1987).

Infolgedessen wurde zuerst Althesin, später auch Saffan vom Markt genommen.

Für einige Jahre wurde intensiv ein Ersatz für das Lösungsmittel Cremophor EL gesucht. Mit neuen, nicht-toxischen Lösungsmitteln wie den Cyclodextrinen wurde die Möglichkeit zur erneuten Erforschung der klinischen Sicherheit und Wirksamkeit der Neurosteroidanästhesie sowohl in der Human- wie auch Veterinärmedizin eröffnet (Brewster et al. 1989).

4.8.2 Chemische Eigenschaften

Alfaxalon ist eine klare farblose sterile 1% Substanz, (w/v) 3 α -hydroxy-5 α -pregane-11,20-dione, gelöst in 2-Hydroxylpropyl- β -Cyclodextrin (Abbildung 2). Es besitzt die Summenformel C₂₁H₃₂O₃ und ein Molekulargewicht von 332.48 (O'Neil 2001).

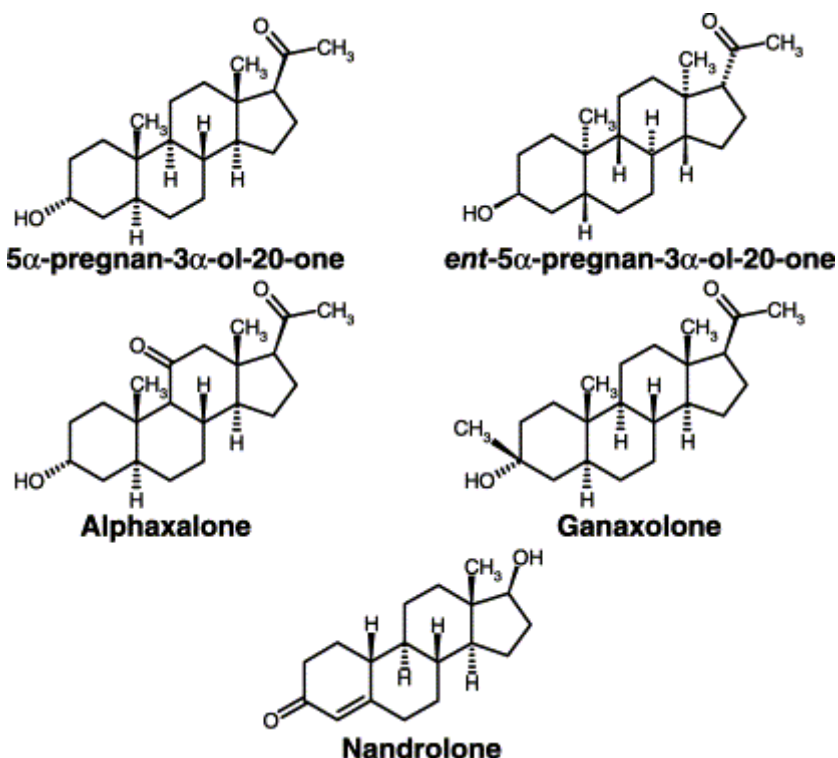


Abbildung 2: Chemisch-struktureller Aufbau von Alfaxalon (Lambert et al. 2003).

Alfaxalon zusammen mit dem Lösungsmittel 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (HPCD) wurde vor einiger Zeit als Alfaxan registriert (Jurox Pty Ltd. Rutherford, NSW, Australia/ Vétoquinol). Es wird erfolgreich in Australien (erstmalig registriert für die Katze im Jahre 1999), Neuseeland, Südafrika und seit neuestem auch in Europa verwendet (Muir et al. 2009).

β -Cyclodextrin ist ein zyklisches amyloseabhängiges Oligomer, welches durch Degradation von Stärke aus Bakterien entsteht. Das kegelförmige Molekül besitzt ein hydrophobes Zentrum und ein hydrophiles Äusseres (Brewster et al. 1990). Es formt mit vielen Substanzen einen stabilen wasserlöslichen Komplex. Hydroxyalkylderivate von β -Cyclodextrin reduzieren die Nephrotoxizität, sind hoch wasserlöslich und ermöglichen vielen lipidlöslichen Substanzen die intravenöse Verabreichung als wasserlösliche Formulationen (Brewster et al. 1989; Albers & Muller 1995). Im Gegensatz zu Cremophor EL verursacht 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin keine Histaminausschüttung (Brewster et al. 1990).

4.8.3 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Alfaxalon bei der Katze wird als nicht-linear und dosisabhängig beschrieben (Whittem et al. 2008).

Bei der nicht-linearen Pharmakokinetik folgen die Absorption, Distribution, Metabolisierung oder Elimination einer Substanz nicht der Kinetik erster Ordnung. Die klinische Interpretation einer Nicht-Linearität erfolgt aufgrund der Tatsache, dass die Wirkungen der Substanz sowie die Persistenz bei verschiedenen Dosierungen nicht voraussehbar sind.

Eine mögliche Indikation für die Nicht-Linearität ist der sog. „Rebound effect“ in der Plasma-Alfaxalon-Konzentrationskurve in der Verteilung von Alfaxalon innerhalb der ersten 60 Minuten nach Applikation, oftmals gekoppelt mit dem Zeitpunkt der Aufwachphase. Dieser Effekt konnte sowohl bei der Katze als auch bei anderen Spezies beobachtet werden (Ferre et al. 2006; Whitem et al. 2008) und ist bis jetzt noch nicht vollständig erforscht. Im Rattenmodell fungiert die Lunge als ein Alfaxalon-Reservoir, welches die Substanz nach einer gewissen Retentionszeit, abhängig vom Blutfluss, in die Pulmonalvene entlässt (Nicholas et al. 1981).

Laut Studienergebnissen mit Propofol beim Hund, wo ein ähnlicher Peak vorhanden ist, könnten auch Veränderungen im Blutfluss und Herzauswurf, resultierend aus Skelettmuskelbewegungen in der Aufwachphase, für diesen Rebound effect verantwortlich sein (Zoran et al. 1993).

Trotz der nicht-linearen Pharmakokinetik von Alfaxalon bei der Katze führte die Bolusapplikation zu keiner klinisch relevanten Akkumulation der Substanz im Plasma (Whitem et al. 2008).

Die totale Körperclearance beschreibt die gesamte Substanzelelimination über alle Mechanismen (hepatisch, renal, respiratorisch und andere) des Körpers. Die durchschnittliche Körperclearance von Alfaxalon bei Ratten ist 71.9 ml/min/kg, was etwa 33 % des Herzauswurfs entspricht (Visser et al. 2000) und beim Hund 55 ml/kg/min was 50-60 % des Herzauswurfs ausmacht (Ferre et al. 2006). Bei der Katze wurde eine durchschnittliche Clearance von 25.1 ml/kg/min beschrieben, was 5-10% des Herzauswurfs entspricht. Bei höheren Dosierungen wurde eine langsamere Clearance beobachtet (Whitem et al. 2008).

Das durchschnittliche Verteilvolumen beim Hund ist mit 2.4 ± 0.9 l/kg nach 2 mg/kg intravenösem Alfaxalon (Ferre et al. 2006) ca. zweimal so gross wie bei der Ratte

(Visser et al. 2000). Bei der Katze beträgt es nach 5 mg/kg intravenös 1.8 ± 0.8 l/kg bzw. nach 25 mg/kg intravenös 2.1 ± 1.5 l/kg (Whittem et al. 2008)..

Die durchschnittliche Halbwertszeit ist beim Hund ungefähr 25 Minuten (Ferre et al. 2006) und damit vereinbar mit einem grossen Verteilvolumen, bei der Ratte dagegen nur 13.5 Minuten (Visser et al. 2000). Die benötigte Zeit um das Plasma vollständig von der Substanz Alfaxalon zu befreien, entspricht etwa 6 bis 7 mal der Plasmahalbwertszeit. Sie wird beim Hund auf 2.4-2.8 Stunden für eine 2 mg/kg Dosis geschätzt. Diese Schätzung ist vereinbar mit der Beobachtung, dass 4 Stunden nach dieser Dosis (2 mg/kg) analytisch nicht- detektierbare Plasmakonzentrationen unter 30 ng/ml vorhanden sind (Ferre et al. 2006). Bei der Katze beträgt die Eliminationshalbwertszeit nach intravenösen 5 mg/kg Alfaxalon 45.2 Minuten und nach 25 mg/kg intravenösem Alfaxalon 76.6 Minuten (Whittem et al. 2008).

4.8.4 Pharmakodynamik

Alfaxalon, Alphadolon und verwandte neuroaktive Steroidmoleküle induzieren Anästhesie, Muskelrelaxation und antinozizeptive Effekte (Alphadolon) über Erweiterung und Modulation der inhibitorischen Effekte der γ -Aminobuttersäure als allosterische Modulatoren am GABA_A Rezeptor Komplex. Sie führen zu einer Potenzierung der hemmenden postsynaptischen Chlorid-Ionenkanäle (Lambert et al. 2003).

Der GABA_A Rezeptor ist ein makromolekularer Komplex mit 5 Untereinheiten, jede davon mit Anzahl von Subtypen (Barnard et al. 1998; Lambert et al. 2003).

Er besitzt viele Gemeinsamkeiten zum Nikotinrezeptor. Als pentamerischer ligandengesteuerter Chloridionenkanal besitzt er Bindungsstellen (Abbildung 3) für GABA, Barbiturate, Benzodiazepine, Propofol und Neurosteroiden (Smith & Olsen 1995). Die respiratorische Depression durch Alfaxalon wird im Zusammenhang mit der anästhetischen Depression von Grosshirn und Hirnstamm sowie mit der erhöhten GABA Konzentration und der erniedrigten Quantität von exzitatorischen Glutamat-Neurotransmittern im zentralen Nervensystem gesehen (Lambert et al. 2003).

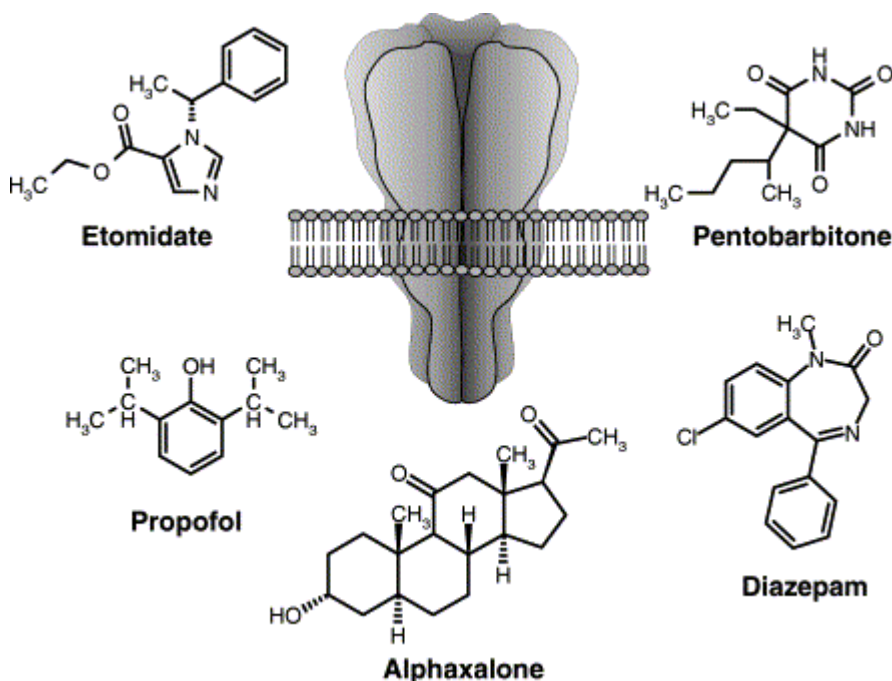


Abbildung 3: Der GABA_A Rezeptor fungiert als Bindungsstelle diverser Anästhetika. (Lambert et al. 2003)

4.8.5 Kardiovaskuläre und respiratorische Effekte bei der Katze

Die intravenöse Administration von Alfaxalon gelöst in 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin führt bei der Katze zu einer dosisabhängigen kardiorespiratorischen Depression. Bei

höheren Dosen von 15 und 50 mg/kg trat eine Reduktion des arteriellen Blutdrucks und eine Erhöhung der Herzfrequenz sowie eine Erniedrigung der Atemfrequenz, des Minutenvolumens und des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes auf (Muir et al. 2009).

In klinisch relevanten Dosierungen von 2-5 mg/kg intravenös kommt es zu minimal veränderten kardiorespiratorischen Parametern: milde Vasodilatation sowie minimale Veränderungen der Herzfrequenz und des Herzauswurfs. Bei hohen intravenösen Dosierungen von 15-50 mg/kg Alfaxalon bleibt der systolische Blutdruck für 15-30 min unter einem Mittelwert von 80 mmHg (Muir et al. 2009).

Eine Reduktion des systolischen Blutdrucks konnte bis fünf Minuten nach Einleitung beobachtet werden. Danach blieb der systolische Blutdruck entweder stabil auf demselben Niveau oder näherte sich langsam wieder den präoperativen Basiswerten an. Dies war auch nach mehrmaliger Applikation von 2 mg/kg Boli der Fall (Whittem et al. 2008).

Die Erniedrigung vom systemischen Gefäßwiderstand erlangt bei Dosen von 15-50 mg/kg intravenös an Bedeutung; als Folge davon erniedrigt sich der Herzauswurf. Ein erniedrigtes Schlagvolumen sowie negative inotrope Effekte treten auf (Muir et al. 2009).

Respiratorische Depression ist bei allen Dosierungen möglich. Bei Dosierungen von 5 - 15 mg/kg intravenös kann eine moderate Erniedrigung der Atemfrequenz ohne verändertes oder mit erhöhtem Atemzugvolumen beobachtet werden. Bei Dosierungen von 50 mg/kg intravenös zeigten alle Tiere Apnoe. In hohen Dosierungen mit schneller Applikationsgeschwindigkeit ist Apnoe einer der wichtigsten unerwünschten Effekte, die

beschrieben sind (Muir et al. 2009). Bei einer Dosierung von 5 mg/kg Alfaxalon intravenös hat nur eine von 8 Katzen Apnoe gezeigt (Muir et al., 2009).

Eine dosisabhängige Reduktion des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes persistierte für bis zu 30 Minuten bei einer Dosierung von 5 mg/kg und bis zu 60 min nach 15 oder 50 mg/kg (Muir et al. 2009).

4.8.6 Zentralnervöse Effekte bei der Katze

4.8.6.1 Anästhesie

Studien bei der nicht-prämedizierten Katze zeigten eine Anästhesiedauer nach einer Applikation von 5 mg/kg Alfaxalon über 60 Sekunden von ca. 45 Minuten (gemessen von Start Bolus bis Heben des Kopfes, ohne noxische Stimuli) oder 7 Minuten (mit noxischen Stimuli) bei einer Plasmakonzentration zwischen 2 und 3 mg/l. Nach Bolusgaben von 2 mg/kg Alfaxalon über 15 Sekunden wurde eine Unansprechbarkeit von ca. 6 Minuten erreicht. Das Anästhesiestadium war unabhängig von der verwendeten Dosierung bei einer Applikation über 60 Sekunden im Durchschnitt nach 23.2 Sekunden erreicht (Whittem et al. 2008). Bei Muir et al. (2009) war die Zeit von der wachen Katze bis zur Seitenlage indirekt proportional zu der Dosierung, im Durchschnitt 15 - 30 Sekunden. Die Anästhesiedauer und Unansprechbarkeit gegenüber noxischen Stimuli verlängert sich mit steigender Dosierung (Muir et al. 2009).

Mittlere Dosierungen zum Erreichen der endotrachealen Intubation reichen von 2.7 mg/kg intravenös bei der prämedizierten Katze und bis zu 4.3 mg/kg intravenös bei der nicht prämedizierten Katze. Sowohl Prämedikation wie auch Verdünnen reduzieren die Einleitungs-dosis signifikant. Mit einer Verdünnung auf 5 mg/ml Alfaxalon waren mittlere Dosierungen von 1.9 mg/kg intravenös für die Einleitung im Gegensatz zu 3.4 mg/kg bei

unverdünnter Verabreichung bei prämedizierten Katzen nötig. Die Zeit bis zum Erreichen des Intubationsstadiums schwankt zwischen 70 und 205 Sekunden (Zaki et al. 2009).

Die Qualität der Anästhesie wird als gut bis exzellent bei den meisten Katzen bewertet, charakterisiert durch eine rasche Anästhesieeinleitung, exzellente Muskelrelaxation, Unansprechbarkeit gegenüber noxischen Stimuli sowie sanfte, unauffällige Aufwachphasen (Muir et al. 2009).

Die Dosis, um eine kontinuierliche Anästhesie aufrechtzuerhalten, wird als 7-8 mg/kg/h Alfaxalon intravenös berechnet, eine Plasmakonzentration von zwischen 3 und 4 mg/l zu erreichen. (Whittem et al. 2008). Bei Dosierungen von 25 mg/kg wurden Todesfälle und exzessive Speichel- und Schleimbildung beobachtet (Whittem et al. 2008). Fünf von sieben Katzen, welche 50 mg/kg intravenös erhielten, erholten sich auch 5 Stunden nach Applikation nicht und mussten euthanasiert werden (Muir et al. 2009).

Die Qualität der Aufwachphase kann durch Prämedikation mit Acepromazin bei Katzen deutlich verbessert werden (Zaki et al. 2009).

4.8.6.2 Antinozizeptive Effekte

Verschiedene Subtypen von GABA_A- Rezeptoren sind in der spinalen Antinozizeption involviert (Nadeson et al. 1996).

GABA spielt auch eine Rolle in der sensorischen Weiterverarbeitung von nozizeptiven Informationen auf Höhe des Rückenmarks (Dickenson et al. 1997). Es scheint, dass die GABA_A Rezeptoren im Gehirn, verantwortlich für Sedation und Anästhesie, und diejenigen im Rückenmark verschiedene Eigenschaften aufweisen (Goodchild et al. 2000).

Die möglichen antinozizeptiven Effekte von Alfaxalon werden sehr uneinheitlich diskutiert. In der Regel wurden die Studien jedoch an Labortieren durchgeführt, die klinische Relevanz für die Katze sei somit in Frage gestellt. Alfaxalon verursachte nur Sedation und Anästhesie ohne Zeichen von Antinozizeption nach intraperitonealer Gabe bei der Ratte (Winter et al. 2003). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von (Gilron &Coderre 1996), die präemptive analgetische Effekte von Alfaxalon im Formalintest bei der Ratte nachwiesen. Sie verglichen die präemptiven Effekte von Alfaxalon mit Propofol und Pentobarbital. Eine halbe bis 10 Minuten vor oder 5 min nach Formalinapplikation (subkutan in die Hinterpfoten) wurde Alfaxalon, Propofol oder Pentobarbital in die Schwanzvene injiziert und 15 und 60 Minuten nach der Formalingabe das Schmerzverhalten der Ratten beurteilt. Der Formalintest wird bei verschiedenen Spezies als ein experimentelles Modell für die zentrale Sensibilisierung verwendet. Subkutane Injektionen von verdünntem Formalin induzieren eine biphasische nozizeptive Antwort mit einer frühen Phase mit intensivem hochgradigem Schmerz in den ersten paar Minuten, gefolgt 20-60 Minuten später von einer späten Phase mit mittelgradigen Schmerzen. Diese biphasische Nozizeption gegenüber Formalin geht mit einer erhöhten Aktivität der Dorsalneuronen im Rückenmark einher (Dubuisson & Dennis 1977; Dickenson & Sullivan 1987; Coderre et al. 1990). Alfaxalon zeigte im Gegensatz zu Propofol und Pentobarbital dosisabhängige signifikante Analgesie, jedoch nur in der präemptiven und nicht in den post-Formalingabe Gruppe. Die analgetischen Effekte wurden mittels Applikation eines GABA_A-Rezeptor-Antagonist (Picrotoxin) aufgehoben, um die spezifische rezeptormediierte Aktion der Substanz zu bestätigen. Die präemptiven analgetischen Effekte waren nach Anwendung des Antagonisten nicht mehr vorhanden. In neueren Studien führte Alfaxalon zu analgetischen Effekten sowohl in vivo wie auch in vitro in Tiermodellen (Todorovic et al.

2004; Pathirathna et al. 2005a; Pathirathna et al. 2005b). In diesen Studien wurde die Aktivität von Alfaxalon an peripheren GABA_A-Rezeptoren wie auch an peripheren T-Typ-Calciumkanälen beschrieben, indem es diese blockiert und so antinociceptive Effekte auslöst.

In der Studie Pathirathna et al. (2005a) wurde die Fähigkeit der Modulation der peripheren thermalen Nozizeption bei Hitzetests mit Ratten nach lokaler Injektion von Alfaxalon untersucht.

Bei Katzen gibt es bisher eine Studie, welche den präemptiven antinozizeptiven Effekt von Alfaxalon im Vergleich zu Propofol untersucht. Siebenunddreissig Katzen, prämediziert mit Acepromazin sowie Meloxicam subkutan, erhielten zur Einleitung entweder Alfaxalon (mittlere Dosierungen 4.6 mg/kg) oder Propofol intravenös (mittlere Dosierungen 7.4 mg/kg) nach Effekt verabreicht. Die Anästhesie wurde mit Isofluran aufrechterhalten. Nach der Ovariohysterektomie wurden mittels VAS die Schmerzen der Katzen evaluiert. Keine zusätzliche Analgesie benötigten 71% der Katzen der Propofolgruppe sowie 56 % der Alfaxalongruppe. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (Murison & Martinez Taboada 2010).

5. Material und Methoden

Die vorliegende prospektive, klinische, randomisierte Studie wurde von der Tierversuchskommission vom Kantonalen Veterinäramt des Kantons Zürich bewilligt (Versuchsnummer 197/2008).

5.1 Charakterisierung des Patientengutes

Einundzwanzig weiblich intakte, klinisch gesunde Katzen (ASA I/II, definiert nach der American Society of Anesthesiologists) wurden in diese Studie einbezogen. Die Tiere stammten aus privatem Besitz. Die Besitzer wurden vorgängig über die Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Es wurden nur Katzen in die Studie eingeschlossen, welche anamnestisch und anhand einer vollständigen klinischen Allgemeinuntersuchung keine Anzeichen einer Erkrankung aufwiesen und deren hämatologischen und blutchemischen Werte sich im Referenzbereich befanden. Ein weiteres wichtiges Einschlusskriterium war das Verhalten des Tieres. In die Studie aufgenommen wurden nur Tiere, die nach einer ersten Beurteilung als zahm, freundlich und kooperativ eingeschätzt wurden und die eine Berührung sowie die kurze Palpation des Abdomens ohne Abwehr/Aggressionsverhalten tolerierten. Die Rasse, das Alter und das Gewicht der Katzen wurden erfasst und in der Patientendatei festgehalten.

5.2 Präoperatives Vorgehen

Die Katzen wurden am Tag der Operation zufällig mittels Blockrandomisierung entweder der Gruppe Alfaxan (Gruppe A, n = 10) oder der Gruppe Medetomidin-Ketamin (Gruppe MK, n = 11) zugeteilt (Randomisierungsprogramm <http://stat.ethz.ch/CRAN/>).

Die 12-stündige präoperative Akklimatisationsphase war für sämtliche Tiere identisch.

Die Katzen wurden in Einzelboxen in einem separaten, ruhigen Raum der Kleintierklinik des Tierspitals Zürich über Nacht hospitalisiert. Während 8 - 10 Stunden vor Operationsbeginn wurden die Katzen gefastet. Freier Zugang zu Wasser bestand jederzeit. Vier Stunden nach Beginn der Akklimatisationsphase erfolgte bei anfangs noch zurückhaltenden Tieren nochmals eine Beurteilung bezüglich Kooperationsbereitschaft.

Folgende präoperative Massnahmen erfolgten am Tag der Operation nach Beendigung der 12- stündigen Akklimatisationsphase:

Während einer kurzen klinischen Allgemeinuntersuchung wurden folgende Parameter erfasst: Atemfrequenz (/min), Herzfrequenz (/min), rektale Temperatur (°C), Schleimhautfarbe sowie kapilläre Füllungszeit (s). Ein intravenöser peripherer Verweilkatheter der Grösse 22G (Terumo Surflo IV, Provet AG, Lyssach b. Burgdorf, CH) wurde nach Scheren eines kleinen Hautareals und Desinfektion mit Alkohol in die rechte oder linke Vena cephalica platziert und mittels Klebeband befestigt. Gleichzeitig wurde 2 ml Blut für die hämatologische und blutchemische Untersuchung entnommen. Der Verschluss des Venenkatheters erfolgte mittels In-Stopper (B.Braun Medical AG,

Sempach, CH). Durch Spülen des Venenkatheters mit 2 ml steriler Natriumchloridlösung (NaCl 0.9%, B.Braun, Medical AG, Sempach, CH) erfolgte die Verifizierung des korrekten Sitzes des Katheters in der Vene. Ein zweischichtiger lockerer Verband schützte den Venenkatheter bis zum Beginn der Anästhesieeinleitung.

Die Untersuchung der Blutproben erfolgte im Veterinärmedizinischen Labor der Universität Zürich nach den gültigen Richtlinien.

Präoperativ wurden bei allen Katzen je zweimal (zwei Stunden und eine Stunde vor Anästhesieeinleitung) die Evaluierung des Schmerzes mittels CPS sowie die der Wundsensibilität mittels Druckreizschwellenmessgerät (MWTD; Bioseb SMALGO GT, Vitrolles-Cédex, France) durch die geblindete Beobachterin durchgeführt, die erhaltenen Basiswerte protokolliert und alles mittels Videoaufnahmen dokumentiert.

Das genaue Vorgehen ist unter Punkt 5.6 beschrieben.

5.3 Anästhesieprotokoll

Sämtliche Anästhesien wurden von denselben zwei erfahrenen Anästhesistinnen durchgeführt.

Nach Spülen des Venenkatheters mit steriler Kochsalzlösung erfolgte bei der Gruppe A die intravenöse Anästhesieeinleitung mit Alfaxalon (Alfaxan, Vetoquinol, Ravensburg, Deutschland) über 60 Sekunden in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht.

Die Katzen der Gruppe MK erhielten Medetomidin (30 µg/kg; Domitor, Pfizer AG, Zürich, CH) intramuskulär appliziert. Nach 5 Minuten erfolgte die Anästhesieeinleitung

mittels Ketamin (5 mg/kg; Narketan 10 %, Vetoquinol AG, Ittingen, BE, CH) intravenös. Die intraoperative Nachdosierung mit Alfaxalon in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht in der Gruppe A erfolgte bei Reaktion der Katze auf chirurgische Stimulation sowie bei einem Blutdruckwert, der gegenüber dem ersten Basisblutdruckwert direkt nach der Einleitung 20% erhöht war. In der Gruppe MK wurden die Katzen mit 1-2 mg/kg Ketamin intravenös nach den gleichen Kriterien nachdosiert. Allen Katzen wurde Cefazolin (22 mg/kg; Kefzol, Teva Pharma AG, Aesch, BL, CH) einmalig intravenös nach Anästhesieeinleitung verabreicht. Zum Schutze der Cornea wurde Vitamin A Salbe (Bausch & Lomb Swiss AG, Zug, CH) direkt nach der Einleitung appliziert. Weitere Vorkommnisse, z.B. Reaktion auf chirurgische Stimuli, Anästhesiedauer, Operationsdauer, allfällige Komplikationen sowie Zeitpunkt der Nachdosierungen von Alfaxalon oder Ketamin wurden ebenfalls notiert. Alle Katzen erhielten Meloxicam (0.2 mg/kg; Metacam 5 mg/ml, Boehringer Ingelheim GmbH, Basel, CH) intravenös bei Operationsende verabreicht.

5.4 Chirurgisches Vorgehen

Das Hautareal zwischen Os pubis und Xyphoid wurde geschoren und aseptisch mit Betadine/ Isopropanol/ Betaseptic (Provet AG, Lyssach b. Burgdorf, CH) vorbereitet. Die Harnblase wurde manuell entleert. Die Katzen wurden in Rückenlage mit leicht ausgebundenen Gliedmassen auf einer Wärmematte positioniert. Alle Katzen wurden von derselben erfahrenen Chirurgin operiert. Beginnend mit der Skalpellinzision der Haut und Unterhaut im Nabel bis 2-3 cm kaudal erfolgte anschliessend das stumpfe Freipräparieren des Gewebes bis auf die Linea alba. Die Bauchhöhle wurde mittels Stichinzision durch die Linea alba eröffnet und die

Inzision nach kranial und kaudal mittels der Mayoschere verlängert. Nach Entwicklung, Abbinden und Entfernen der Ovarien sowie dem Uterus inclusive Corpus uteri wurde die Bauchwand (Linea alba/ Faszie) fortlaufend, die Subkutis und Haut mit Einzelknopfnähten verschlossen. Nach dem Setzen der letzten Hautnaht wurde zwei Zentimeter von der Wunde entfernt ein bitterer Wundspray appliziert (Topic, Vetoquinol AG, Ittingen, BE, CH) um das Belecken der Wunde zu verhindern.

5.5 Intraoperative Überwachung

Intraoperativ wurden folgende Parameter gemessen und alle 5 Minuten notiert: Herzfrequenz (/min), Atemfrequenz (/min), Sauerstoffsättigung (%), systemischer arterieller Blutdruck (mmHg).

Die Messung der Herzfrequenz erfolgte kontinuierlich mittels Elektrokardiogramm (Datex Cardiacap II, AVL Medical Solution AG, Basel, CH). Die Atemfrequenz wurde adspektorisch anhand der Thoraxbewegungen des Tieres gezählt. Die periphere Sauerstoffsättigung sowie Pulsfrequenz wurde mit einem Pulsoxymeter (Masimo Rad 5, Nufer Medical AG Gümligen, CH) an der Zunge erfasst. Die Blutdruckmessung erfolgte nicht-invasiv mit einem Ultraschall-Dopplergerät (Modell-Nr. 811-BL, Laubscher & Co. AG, Hölstein, CH). Die Sonde wurde an der Vorderextremität direkt über der Arteria ulnaris platziert.

Bei Unterschreiten der Sauerstoffsättigung von 85% wurde zusätzlicher Sauerstoff mit einer Flussrate von 2 Litern pro Minute verabreicht (Flow-by). Bestand für mehr als 45 Sekunden Apnoe, wurden die Tiere endotracheal intubiert und manuell beatmet. Kam es zu einem Blutdruckabfall unter 90 mmHg, wurde die Katze mit einer Elektrolytlösung (Ringer Lactat, Fresenius Kabi (Schweiz) AG, Stans, CH) 10 ml/kg/h infundiert.

Reagierte der Blutdruck auf diesen Flüssigkeitsbolus nicht mit einem erwünschten Anstieg, so wurde zusätzlich noch Hyperhaes (Hyperhes 6% in NaCl 7.2%, Kantonsapotheke Zürich, CH) in einer Dosierung von 3 ml/kg über 10 Minuten verabreicht.

Anästhesie- sowie Operationsdauer wurden für jedes Tier erfasst und in der Patientendatei dokumentiert.

5.6 Postoperative Überwachungsphase

Nach Operationsende begann die 24-stündige postoperative Überwachungsphase im gleichen Raum, in dem die Katzen bereits die Akklimatisationsphase absolvierten. Die Evaluation erfolgte jeweils eine und zwei Stunden vor Anästhesieeinleitung zur Bestimmung der Basiswerte sowie 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 und 24 Stunden nach Setzen der letzten Hautnaht (T=0).

Der Sedationsgrad der Katzen wurde anhand einer Sedationsskala beurteilt (Abbildung 5).

Für die Evaluation des postoperativen Schmerzempfindens wurden zwei verschiedene Beurteilungssysteme verwendet, die Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS; 0-100mm) sowie eine multiparametrische Schmerzskala (Composite Pain Scale, CPS; 0-24 Punkte). Die Sedationsskala sowie die verschiedenen Schmerzskalen werden unter Punkt 5.6.1 bzw. 5.6.2 und 5.6.3 genauer erläutert.

Für die Evaluation der Wundsensibilität wurde ein mechanisches Gerät, ein sogenanntes Druckreizschwellenmessgerät, verwendet. Die detaillierte Beschreibung erfolgt unter Punkt 5.6.4.

Die klinischen Parameter Atemfrequenz, Herzfrequenz, rektale Temperatur, Schleimhautfarbe und kapilläre Füllungszeit wurden, sofern die Katze es zuließ, zu jedem Messzeitpunkt ermittelt. Dabei wurden die Messungen in den zeitlichen Ablauf der einzelnen Scores (insbesondere des CPS) integriert.

Um die Katzen in ihrem Verhalten möglichst wenig zu beeinflussen, erfolgte die Schmerzevaluation immer nach dem gleichen Schema:

- Beobachten und Erheben aller möglichen Parameter bei geschlossener Boxentüre ohne die Katze aktiv anzusprechen (Sedationsskala, Visuelle Analogskala, Teile der multiparametrischen Schmerzsskala: generelles Erscheinungsbild, Körperposition, Komfortverhalten, Mobilität, Vokalisation), notieren der adspektorische Atemfrequenz
- Öffnen der Türe, Ansprechen der Katze, Reaktion notieren
- Dreimaliges Streichen mit der Hand über Kopf und Rücken
- Berühren der Wunde mit der gesamten Handfläche ohne Druck auszuüben
- Herzauskultation mittels Phonendoskop, notieren der Herzfrequenz
- Beurteilung der Schleimhautfarbe und der kapillären Füllungszeit in Sekunden
- Erneutes dreimaliges Streichen mit der Hand über Kopf und Rücken
- Palpation der Wunde: Viermal mit Daumen/ Mittelfinger (je nach Position der Katze), möglichst bei stehender/ liegender Katze, mit leichtem gleichbleibendem Druck ca. 1 cm seitlich von der Wunde. Der Zeitpunkt wo die Katze Abwehrreaktion zeigt wird notiert, bei nicht eindeutigen Ergebnis wird das Ganze wiederholt. Abwehrreaktionen bestehen in Wegdrängen vom Beobachter,

Kopfdrehen in Richtung der Wunde, Vokalisation, Anstalten zu beißen oder zu kratzen (Abbildung 4)

- Rektale Temperatur messen, solange bis zwei Messungen dieselbe Temperatur ergeben, notieren.
- Dreimaliges Messen der Druckempfindlichkeit der Wunde mit dem Druckreizschwellenmessgerät.



Abbildung 4: Deutliche Abwehrreaktion einer Katze bei der manuellen Wundpalpation.

Das Original-Bewertungsprotokoll für jede Katze befindet sich im Anhang unter Punkt 11.2. Nachfolgend erfolgt die detaillierte Beschreibung der einzelnen Bewertungsskalen.

5.6.1 Sedationsskala 0-3 Punkte (Grint et al. 2006)

Bei der Sedationsskala wurde der Sedationsgrad der Katze basierend auf Kopf- und Körperhaltung beurteilt. Die Sedationsskala wurde vor der visuellen Analogskala und der multiparametrischen Schmerzskala erhoben (Abbildung 5).





	Cat able to stand and walk	0
	Cat able to maintain sternal recumbency	1
	Cat able to lift head	2
	Cat unable to lift head	3

Abbildung 5: Sedationsskala (0-3 Punkte), wie sie in der vorliegenden Studie verwendet wurde (Grint et al. 2006).

5.6.2 Visuelle Analogskala (VAS; 0-100mm; Holton et al. 1998)

Entlang einer 100 mm Linie wurde zu jedem Messzeitpunkt eine Markierung an dem Punkt platziert, welcher für die Beobachterin die Schmerzintensität des Tieres am besten widerspiegelt.

Die Grenzen 0 mm und 100 mm repräsentieren „kein Schmerz“ (0 mm) und „maximaler Schmerz für diesen Eingriff“ (100 mm).

Der Wert von der Marke 0 bis zur platzierten Markierung entspricht der Schmerzpunktzahl in der visuellen Analogskala zu dem gewählten Zeitpunkt in mm (Abbildung 6).

Die visuelle Analogskala wurde vor der multiparametrischen Schmerzskala erhoben.



Abbildung 6: Visuelle Analogskala (0-100mm). Die Markierung repräsentiert die Schmerzpunktzahl.

5.6.3 Multiparametrische Schmerzevaluationsskala (CPS; 0-24 Punkte; modifiziert nach Al-Gizawiy & P Rudé 2004)

Die multiparametrische Schmerzskala basiert auf einer Zusammenstellung früherer Skalen, welche Verhaltensweisen beschreiben, die als Indikator für Schmerz bei der Katze auftreten können, wie Veränderungen im Verhalten, der Körperhaltung, der

Vokalisation und Reaktionen gegenüber interaktiver Stimulation. Die Reaktion bezüglich provoziertem und unprovoziertem Verhalten wird beurteilt. Die interaktive Stimulation enthält die unter 5.6. beschriebenen Interaktionen zwischen der Beobachterin und der Katze sowie die Palpation der Wundumgebung mit verschiedener Druckintensität. Die multiparametrische Schmerzskala ist in 8 Kategorien unterteilt. Jede Kategorie beinhaltet 3-4 deskriptive Verhaltensweisen, denen Punkte von 0 (normale, nicht beeinträchtigte Erscheinung, Körperhaltung und Verhalten) bis 4 (schwere Änderungen) zugeteilt werden. Die einzelnen Punkte der 8 Kategorien werden summiert, die Summe entspricht der totalen Punktzahl, diese bewegt sich zwischen 0 und 24 Punkten (Abbildung 7). Bei einer totalen Punktzahl von ≥ 13 in der multiparametrischen Schmerzskala wurde Butorphanol (Morphasol, Dr. E. Graeub AG, Bern, CH), in einer Dosierung von 0.2 mg/kg intramuskulär verabreicht und beim nächsten Evaluationszeitpunkt wiederholt falls die totale Punktzahl immer noch ≥ 13 war. Eine weitere Indikation für die Verabreichung von zusätzlichem Schmerzmittel („Rescue-Analgesie“) bestand dann, wenn eine Katze der Beobachterin subjektiv schmerzhaft erschien.

Der Zeitpunkt dieser „Rescue-Analgesie“-Gabe wurde notiert, jegliche Punktzahlen ab diesem Zeitpunkt wurden von weiterführenden statistischen Analysen ausgeschlossen.

Unprovoked behaviour	Appereance	normal mild changes; eyes partially closed; ears carried abnormally moderate changes; eyes sunken or glazed; unthrifty appearance severe changes; eyes pale; enlarged pupils; abnormal facial expressions	0 1 2 3
	Body posture	lateral recumbency (total relaxation) sternal recumbency; sitting/ standing with head up; moving head down; abnormal position; hunched up	0 1 2
	Comfort level	normal (eating, grooming...); calmy asleep minor changes in behaviour; awake & alert moderately abnormal; less mobile & alert than normal; unaware of surroundings; restless &uncomfortable; depressed &uninterested in sourroundings markedly abnormal; very restless; vocalizing; self-mutilating; grunting; facing back of cage; extremely depressed	0 1 2 3
	Movement	normal amount of movement frequent position changes; reluctant to move trashing; motionless	0 1 2
Provoked behaviour	Temperament	friendly; approaches front of cage when door is opened; may vocalize; purrs, rubs head, lie down; easy, relaxed attitude; tail raised; may knead paws Friendly; approaches front of cage when door is opened; slightly cautious in interaction with observer; may trust observer with time confident, not friendly; walks in cage; return to back of cage if handled, does not show aggression; sits sternally/ lies laterally; try to escape mildly aggressive; does not approach, but will allow observer to handle; may purr or growl; flicks tail outwardly aggressive; does not approach, unless to strike; sits sternally in back of cage; growl, hiss or bite; pupils dilated cannot be handled without protection/ restraint	0 1 2 3 4
	Vocalization	quiet crying; responds to calm voice and stroking intermittend crying or whimpering; no response to calm voice and stroking continuous noise that is unusual for this animal	0 1 2 3
	Interactive behaviour	normal response to handling; no reaction to touching of surgical site minimal response to handling and touching wound; pulls away when surgical site is touched; looks at wound; mobile vocalizing when wound is touched; somewhat restless; reluctant to move but will if coaxed vocalizes (hissing and growling) and pulls away when wound is touched violent reactions to stimuli; vocalizing when wound isn't touched; snapping; extremly restless; not move when coaxed; extremely depressed	0 1 2 3 4
	Palpation	no response positive response to fourth application positive response to third application positive response to first/second application	0 1 2 3

Abbildung 7: Multiparametrische Schmerzskala (CPS; 0-24 Punkte), modifiziert nach Al-Gizawiy & P Rudé 2004).

5.6.4 Messung der Wundsensibilität mit dem Druckreizschwellenmessgerät (MWTD; Benito-de-la-Víboras et al. 2008)

Für die Evaluation der Wundsensibilität wurde ein Druckreizschwellenmessgerät (Bioseb SMALGO GT, Vitrolles-Cédex, France) verwendet. Der Aufsatz aus Metall mit abgerundeter Oberfläche wies einen Durchmesser von 4 mm auf (Abbildung 8).

Mit dem Druckreizschwellenmessgerät wurde ein kontinuierlich stärker werdender Druck ca. 1 cm neben der Wunde ausgeübt, bis die Katze eindeutige Abwehrreaktionen zeigte. Als Abwehrreaktion wurde jegliche plötzliche Bewegung der Katze weg von dem Gerät, Drehen des Kopfes in Richtung des Geräts, Vokalisation sowie Beiss- und Kratzversuche gegenüber der Beobachterin definiert (Abbildung 9 + 10).

Der präoperativ erhobene Basiswert (höchster Druck von drei aufeinanderfolgenden Messungen) wurde als maximaler Druck für die jeweilige Katze verwendet, um Schädigungen des Gewebes zu vermeiden. Zu jedem Messzeitpunkt wurden drei Druckmessungen erhoben: eine von der Mitte der Wunde und zwei von jeder Seite (Abbildung 11).

Der Wert in Newton (N) bei Beginn der Abwehrbewegung wurde notiert. Der finale Wert ergab sich aus dem Mittelwert der drei ermittelten Werte.



Abbildung 8: Druckreizschwellenmessgerät (Bioseb SMALGO GT, Vitrolles-Cédex, France). Im rechten Bild Aufnahme des metallenen Pins mit der abgerundeten Oberfläche.



Abbildung 9: Deutliche Abwehrreaktion der Katze bei Anwendung des Druckreizschwellenmessgeräts in der Wundumgebung (Vokalisation, Zurückweichen, Heben der Vorderpfote, Anschauen des Gerätes).



Abbildung 10: Abwehrreaktion der Katze (Vokalisation) bei Anwendung des Druckreizschwellenmessgeräts.

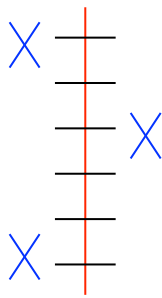


Abbildung 11: Die Kreuze symbolisieren den Aufsatz des Druckreizschwellenmessgeräts neben der Wunde.

5.6.5 Videodokumentation

Um die Zuverlässigkeit der verschiedenen Schmerzevaluierungsskalen retrospektiv in einer weiteren Studie evaluieren zu können, wurden sämtliche prä- und postoperativen Messungen mit einer Videokamera dokumentiert.

5.7 Statistik

Die Daten wurden mit einem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel 2002, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) erfasst. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm Stata durchgeführt (StataCorp., 2009; Stata Statistical Software: Release 10.1; College Station, TX, USA: StataCorp LP). Dabei wurde ein generalisiertes lineares Modell angewendet, um die Variablen CPS, VAS und MWTD auf signifikante Veränderungen im Verlauf der Untersuchungen zu prüfen. Das zugrundeliegende Stata Modell lautete `<xtmixed Variable Time Katze || Time: R. Katze, covariance (identity)>`. Die postoperativen Daten der verschiedenen

Schmerzevaluierungsskalen (CPS, MWTD, VAS) wurden mit einer ANOVA für wiederholte Messungen auf Veränderungen über die Zeit untersucht.

Die kontinuierlichen Werte wurden mittels Varianzanalyse und Bonferroni-Dunn Test ausgewertet, um die Unterschiede der präoperativen Basiswerte innerhalb der einzelnen Messzeitpunkte darzustellen. Die demografischen Daten sowie die Daten der Anästhesie- und Operationsdauer wurden mittels ungepaarten t-Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Mittels einer linearen Regressionsanalyse wurde die Korrelation zwischen den verschiedenen Schmerzevaluierungssystemen überprüft.

Ein P-Wert von ≤ 0.05 wurde als signifikant angesehen. Parametrische Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt.

6. Resultate

6.1 Patientengut

Neunzehn von den 21 in die Studie einbezogenen Katzen entsprachen der ASA Kategorie I (19/21; 90.5%). Zwei Katzen wurden der ASA-Stufe II zugeordnet (2/21; 9.5%): Die Katze „Jerry“ (Gruppe MK) präsentierte sich mit einer partiell eröffneten Abszesshöhle im Bereich der Schulter. Sämtliche Blutwerte waren jedoch unauffällig, die Katze zeigte sich ansonsten in gutem Allgemeinzustand.

Die Katze „Pauline“ (Gruppe A) präsentierte sich mit einer Atemfrequenz von 80/min und verstärktem Atemgeräusch bei der Lungenauskultation. Zwei daraufhin angefertigte Röntgenbilder des Thorax in laterolateraler und ventrodorsaler Projektion erwiesen sich jedoch als unauffällig. Postoperativ konnten keine abnormalen Atemgeräusche sowie Atemfrequenz mehr festgestellt werden.

Zwischen den beiden Gruppen bestanden in Bezug auf Alter, Gewicht, Anästhesiedauer oder Operationsdauer keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 1).

6.2 Zusätzlich benötigte Analgetika

Insgesamt fünf Katzen (5/21; 23.8%) wurden einmalig zusätzliche Analgetika verabreicht, davon gehörten vier Katzen (4/10; 40%) der Gruppe A und eine Katze der Gruppe MK (1/11; 9%) an.

Vier dieser Katzen überschritten die festgelegt Punktzahl von 13 Punkten im CPS. Eine Katze („Maitli“) der Gruppe A mit einer totalen CPS Punktzahl von 10 überschritt nicht die Grenze, erschien der Beobachterin jedoch als subjektiv schmerzhaft. Die maximal erreichte CPS Punktzahl betrug 17 Punkte (Katze „Lady“, Gruppe MK). Die Zeitpunkte der zusätzlichen Analgetikumapplikation waren für ein Tier eine, für je zwei Tiere zwei bzw. vier Stunden postoperativ.

Nach Applikation des zusätzlichen Analgetikums konnte bei allen fünf Tieren einen Abfall in der totalen CPS Punktzahl festgestellt werden (Abbildung 12).

Diese fünf Tiere sind bis und mit zum Zeitpunkt der Gabe des Analgetikums in der statistischen Auswertung enthalten. Sedationsgrade, VAS, CPS sowie MWTD Werte dieser fünf Tiere nach diesem Zeitpunkt wurden von weiterführenden statistischen Analysen ausgeschlossen.

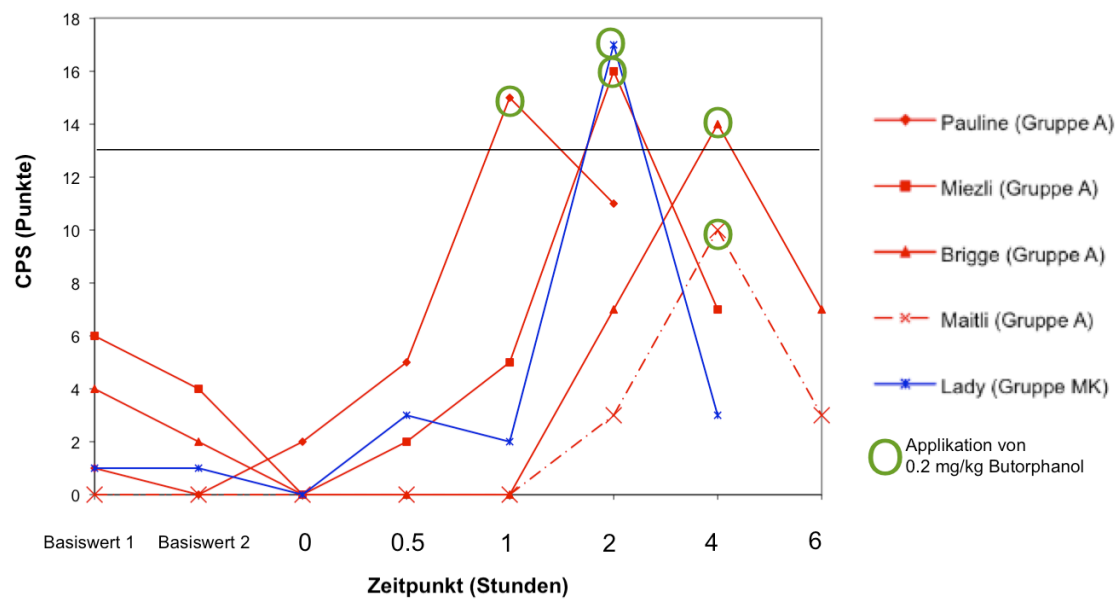


Abbildung 12: Darstellung der Punkte im CPS der fünf Katzen, denen zusätzliche Schmerzmittel verabreicht wurden. Grün eingekreist ist jeweils der Zeitpunkt der Gabe.

6.3 Sedationsgrad

Zum Zeitpunkt 0.5 h postoperativ war der mittlere Sedationsgrad der Gruppe A signifikant höher ($p < 0.01$). Ansonsten gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Abbildung 13). In beiden Gruppen war ein Abfall des Sedationsgrades über die Zeit festzustellen (Abbildung 13, Tabelle 2).

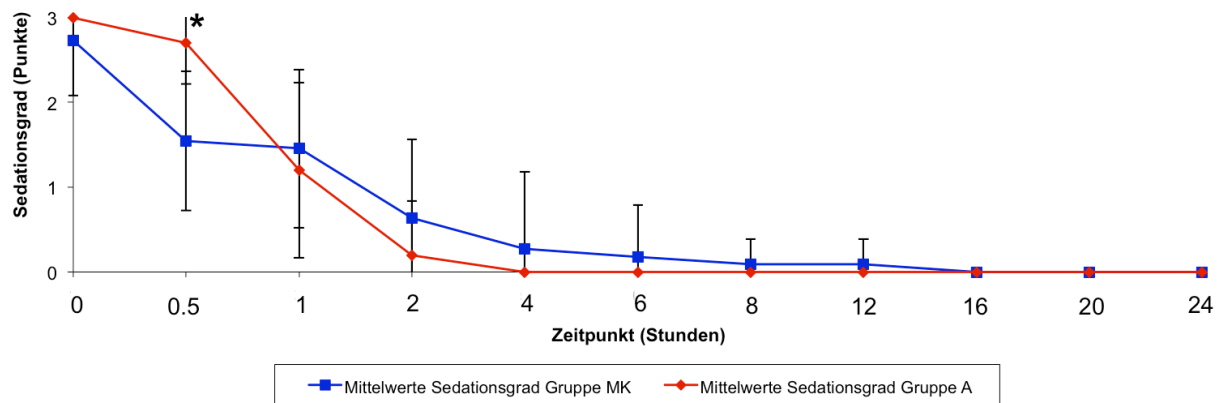


Abbildung 13: Darstellung des mittleren Sedationsgrades mit Standardabweichung. * = signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

6.4 Multiparametrische Schmerzevaluationskala (Composite Pain Scale; CPS)

Beim Vergleich der präoperativen Basiswerte bestanden weder zwischen der ersten und zweiten Messung noch vergleichend zwischen der Gruppe A und MK signifikante Unterschiede ($p = 0.24$, Abbildung 14, Tabelle 3). Die totale CPS Punktzahl der beiden Gruppen über die Zeit unterschied sich nicht signifikant. Die totale Punktezahl des CPS der Gruppe A war jedoch höher als die der Gruppe MK (Abbildung 14). Zum Zeitpunkt 1 (eine Stunde postoperativ) zeigten die Tiere der Gruppe A tendenziell einen höheren CPS ($p = 0.21$).

Der totale CPS variierte zwischen 0 und 17 mit dem grössten Anstieg in der Gruppe A zum Zeitpunkt vier Stunden postoperativ und in der Gruppe MK zwei Stunden postoperativ. Der Vergleich der postoperativen Messzeitpunkte zu den präoperativen Basiswerten ergab für beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

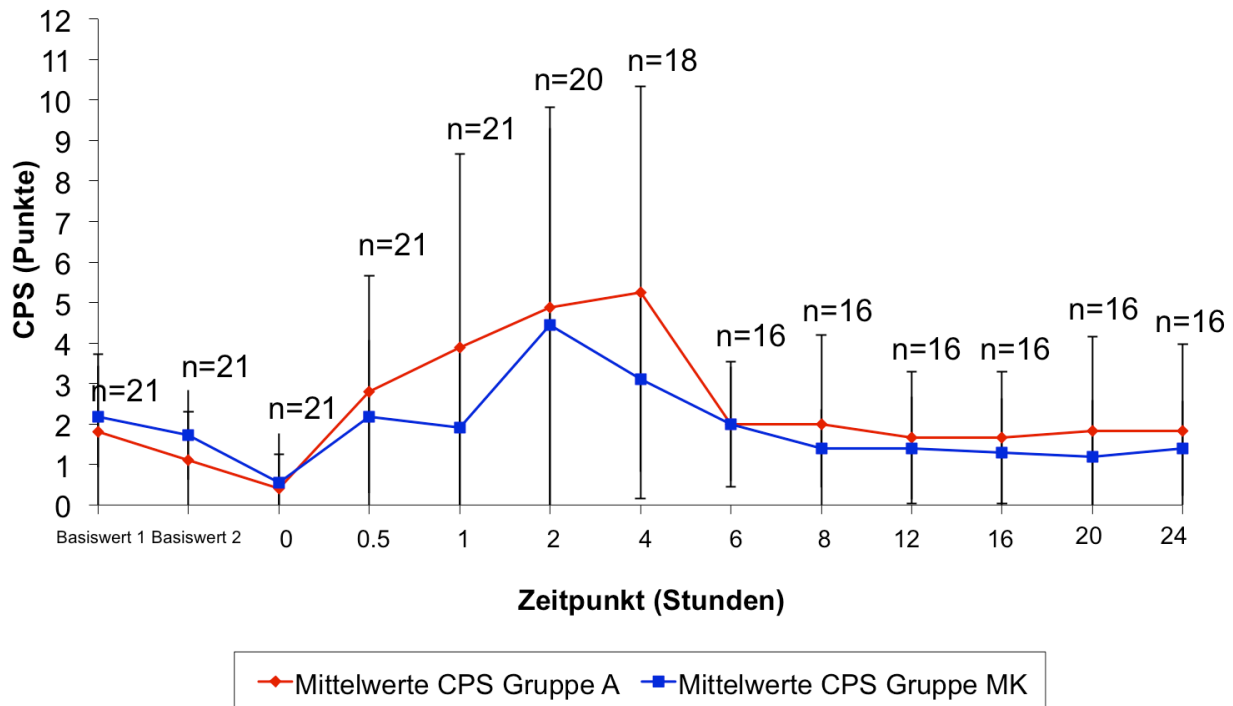


Abbildung 14: Vergleich der CPS-Werte (Mittelwerte mit Standardabweichung) der mit Alfaxan und Medetomidin-Ketamin anästhesierten Katze (n= Anzahl Tiere).

6.5 Visuelle Analogskala (VAS)

In der Gruppe A waren die VAS Punktzahlen signifikant höher im Vergleich zur Gruppe MK zu den Zeitpunkten 0.5 ($p < 0.01$), 1 ($p < 0.01$), 2 ($p = 0.01$), 4 ($p = 0.01$), 12 ($p = 0.04$), 16 ($p = 0.03$), 20 ($p = 0.04$) sowie 24 ($p = 0.02$) Stunden postoperativ, mit den höchsten Werten eine Stunde postoperativ in der Gruppe A und zwei Stunden postoperativ in der Gruppe MK (Abbildung 15; Tabelle 4).

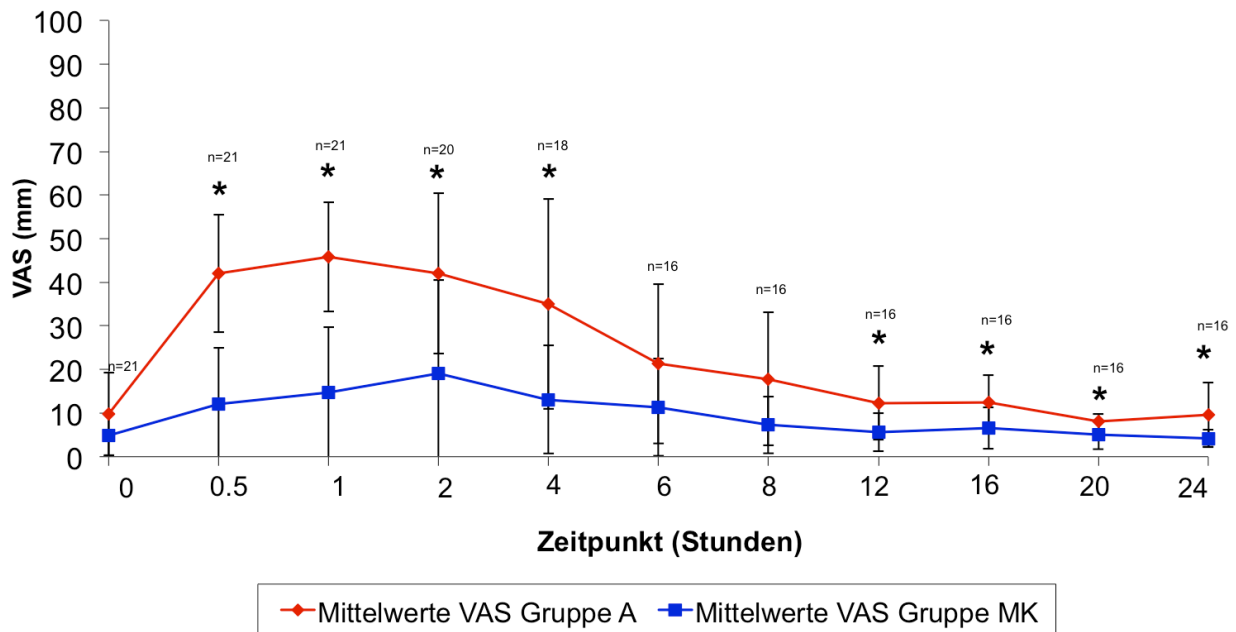


Abbildung 15: Mittelwerte der VAS Punktzahlen mit Standardabweichung. * = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. n= Anzahl Tiere.

6.6 Mechanische Druckmessung der Schmerzschwelle mit dem Druckreizschwellenmessgerät (MWTD- Werte)

Die MWTD Werte der Gruppe A waren zum Zeitpunkt 8 ($p < 0.01$) und 12 ($p = 0.02$) Stunden postoperativ signifikant tiefer als die der Gruppe MK (Abbildung 16, Tabelle 5). In beiden Gruppen waren die MWTD Werte zu jedem Zeitpunkt postoperativ im Vergleich zu den präoperativen Basiswerten signifikant erniedrigt, ausser zum Zeitpunkt 0 ($p = 0.21$).

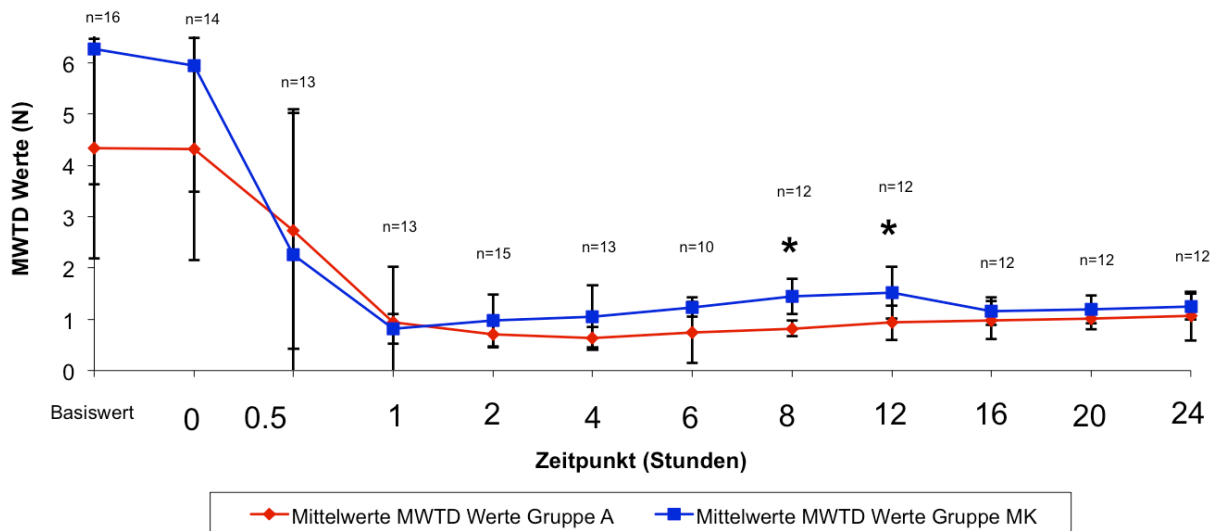


Abbildung 16: Mittelwerte der MWTD Werte mit Standardabweichung. *= signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. n = Anzahl Tiere.

6.7 Korrelation zwischen der multiparametrischen Schmerzskala CPS, visuellen Analogskala VAS und Druckreizschwellenmessung MWTD

Die MWTD- Werte im Vergleich zu den VAS- sowie den CPS- Werten konnte zum Zeitpunkt 24 Stunden postoperativ einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen aufzeigen ($p = 0.04$ bzw. $p = 0.02$).

Die VAS- im Vergleich zu den CPS- Werten unterschieden sich zum Zeitpunkt 1 ($p = 0.03$), 2 ($p < 0.01$), 4 ($p < 0.01$), 20 ($p = 0.01$) und 24 ($p < 0.01$) postoperativ ebenfalls signifikant zwischen den beiden Gruppen.

6.8 Komplikationen

Fünf Katzen aus der Gruppe A zeigten Opisthotonus, steife Vordergliedmassen, Zittern, Exzitationen, Myoklonien oder Vokalisation während der Aufwachphase. Opisthotonus trat zwischen 0.5 und einer Stunde postoperativ auf. Diese Auffälligkeiten normalisierten sich ohne Therapie jeweils innerhalb weniger Minuten nach Auftreten.

Eine Katze aus der Gruppe MK („Wuschi“) zeigte 6 Minuten nach Setzen der letzten Hautnaht und 10 Minuten nach dem letzten intravenös verabreichten Ketaminbolus eine Apnoe. Die Katze wurde intubiert und manuell beatmet, bis die Spontanatmung wieder einsetzte. Zusätzlich wurde intravenös kristalloide Flüssigkeit (Ringer Lactat, Fresenius Kabi (Schweiz) AG, Stans, CH) und Hyperhaes (Hyperhes 6% in NaCl 7.2%, Kantonsapotheke Zürich, CH) verabreicht. Die Katze zeigte erst 90 Minuten nach der letzten Hautnaht einen Schluckreflex und konnte dann extubiert werden.

Der Sedationsgrad für dieses Tier betrug bis 6 Stunden nach der letzten Hautnaht einen Wert von 3.

7. Diskussion

In dieser Studie wurde die postoperative Analgesie bei 21 Kätzinnen nach Ovariohysterektomie unter Medetomidin- Ketamin- oder Alfaxalon-Anästhesie verglichen.

Die Anästhesie mit Medetomidin-Ketamin führte insgesamt zu einer besseren postoperativen Analgesie als die Anästhesie mit Alfaxalon: Die Katzen der Gruppe MK hatten statistisch signifikant tiefere Werte in der visuellen Analogskala, insgesamt tiefere CPS Punkte und tolerierten höhere Druckwerte bei der Druckreizschwellenmessung. Auch wurden in der Gruppe MK weniger zusätzliche Analgetika benötigt.

Die Kombination Medetomidin-Ketamin ist gemäss der hier zu diesem Zweck durchgeführten Umfrage unter Schweizer Tierärzten das am häufigsten verwendete Anästhesieprotokoll für die Ovariohysterektomie oder Ovariectomie bei der Kätzin, da es gegenüber anderen Injektionsanästhetika den Vorteil hat, dass es intramuskulär appliziert werden kann. Da die Medikamente Ketamin und Medetomidin aber beide bedeutende Nebenwirkungen haben können, kann die Verabreichung zu fatalen Anästhesiezwischenfällen führen. Auch in der vorliegenden Studie konnte ein adverser Effekt dieser Medikamente beobachtet werden. Der Atemstillstand der Katze „Wuschi“ (Gruppe MK) hätte unter Umständen in der Privatpraxis fatale Folgen. Im Unterschied dazu scheint Alfaxalon in klinischen Dosierungen relativ wenig kardiorespiratorische Nebenwirkungen zu haben (Muir et al. 2008; Whittam et al. 2008; Muir et al. 2009).

Die Kombination Medetomidin Ketamin führt zu einer gewissen somatischen wie auch viszeralen Analgesie. Da Kätzinnen immer noch häufig ohne Verabreichung von

zusätzlichen Schmerzmitteln kastriert werden, ist dies ein nicht zu unterschätzender Vorteil dieser Kombination. Aus diesem Grund ist es wichtig zu evaluieren, ob Alfaxalon eine analgetische Komponente besitzt, oder ob bei Verwendung dieses Medikamentes eine gleichzeitige Applikation von Schmerzmitteln zwingend notwendig ist. Eine Anästhesie mit Alfaxalon wäre dann folglich insbesondere wegen den bereits erwähnten kardiorespiratorischen Vorteilen der Kombination Medetomidin- Ketamin vorzuziehen.

Grundsätzlich wird Alfaxalon keine analgetische Wirksamkeit zugesprochen. Aber verschiedene Studien an Labortieren konnten analgetische Eigenschaften von Alfaxalon insbesondere bei der präemptiven Applikation, infolge der Blockade von T-Typ Calciumkanälen und Potentierung von ligandengesteuerten GABA_A Kanälen, nachweisen (Gilron & Coderre 1996; Pathirathna et al. 2005a; Pathirathna et al. 2005b). In der vorliegenden Studie benötigten vier Katzen aus der Alfaxalongruppe zusätzliche Schmerzmittel und nur eine Katze aus der Medetomidin-Ketamin Gruppe. Dies entspricht etwa den Ergebnissen der Studie von Murison & Martinez Taboada (2010) zum Vergleich der postoperativen Schmerzen nach Ovariohysterektomie bei Katzen nach Einleitung mit Propofol oder Alfaxalon. Die Anästhesie wurde in dieser Studie mit Isofluran aufrechterhalten. Die Katzen erhielten präoperativ 0.3 mg/kg Meloxicam subcutan appliziert. Keine zusätzliche Analgesie benötigten 56% Katzen der Alfaxalongruppe und 71% der Propofolgruppe. Ob aber der Effekt der Einleitungsmedikamente am Ende der Isoflurananästhesie immer noch vorhanden war, bleibt fraglich.

In der vorliegenden Studie benötigten 60% der Katzen der Gruppe A keine zusätzlichen Schmerzmittel. Es bleibt ungewiss, ob dies alleine der Wirkung des Meloxicams

zugeschrieben werden kann. Studien zur postoperativen Analgesie bei Katzen nach Meloxicam konnten, auch im Vergleich zu Opioiden, tiefe Werte in der Schmerzevaluation zeigen (Carroll et al. 2005; Gassel et al. 2005). Zusätzlich ist die Wundsensitivität gegenüber mechanischer Stimulation deutlich erniedrigt (Benito-de-la-Víborra et al. 2008).

Eine andere mögliche Erklärung ist eine zu geringe Sensitivität des Erkennens von Schmerzen mit den verwendeten Schmerzevaluierungssystemen. Dass gewisse Tiere analgetisch nicht adäquat versorgt waren, lässt sich nicht ausschliessen.

Bei der Katze gibt es im Gegensatz zum Hund nach wie vor keine validierten Schmerzevaluierungssysteme. Das Schmerzevaluierungssystem in dieser Studie basiert hauptsächlich auf der Vorlage des publizierten CPS von Al-Gizawiy & Rudé (2004). Die Schwierigkeit bei dieser Skala lag darin, dass sie bei der anästhesierten oder sedierten Katze schlecht anwendbar ist, da viele Kategorien (zB. Temperament, Bewegung, Vokalisation) nicht beurteilbar sind. Die Bewertung der Wundpalpation ermöglichte uns, ein weiteres, potentiell objektiveres Kriterium diesem Bewertungssystem hinzuzufügen. Die Verwendung von sowohl subjektiven wie objektiven Kriterien zur Evaluation von postoperativem Schmerz wird kontrovers diskutiert. Die klinischen Parameter wie Herzfrequenz, Atemfrequenz und Plasmakortisolkonzentrationen konnten bisher sowohl beim Hund wie auch bei der Katze nicht überzeugend mit Anzeichen von Schmerz in Zusammenhang gebracht werden (Smith et al. 1996; Conzemius et al. 1997; Cambridge et al. 2000). Deshalb wurden die klinischen Parameter in der vorliegenden Studie zwar erfasst, jedoch nicht als Kriterium für oder gegen zusätzliche Schmerzmittelapplikation verwendet. Weil bis dato kein validiertes Schmerzevaluierungssystem für Katzen existiert, wurden verschiedene Systeme verwendet. Die Verwendung von zwei verschiedenen Systemen

(VAS, CPS) erlaubte uns eine grössere Sensitivität in der Entdeckung von möglichen Unterschieden zwischen den Gruppen. Sowohl die Evaluation mittels der visuellen Analogskala wie auch mittels dem CPS ergaben zu jedem Zeitpunkt in der Gruppe A deutlich höhere Werte gegenüber der Gruppe MK. Die Regressionsanalyse bestätigte, dass insbesondere zu den Zeiten 1, 2, 4 und 20 Stunden postoperativ die visuelle Analogskala mit dem CPS signifikant korrelierte. Trotz dieser Übereinstimmung ist es fraglich, ob den verwendeten Schmerzevaluierungssystemen vertraut werden kann. Ob nun die visuelle Analogskala tatsächlich sensibler ist, kann nicht abschliessend beantwortet werden, da ein Goldstandard nicht existiert und die visuelle Analogskala möglicherweise die Schmerzhaftigkeit über- oder unterschätzt.

In der vorliegenden Studie wurden daher die rein subjektiven Bewertungen durch den Beobachter mittels VAS und CPS durch den zusätzlichen Einsatz eines Druckreizschwellenmessgerätes (MWTD) zur Messung der Wundsensibilität objektiviert. Bei der Messung der Wundsensibilität mittels des MWTD konnte in beiden Gruppen ab 0.5 Stunden postoperativ eine signifikante Erniedrigung im Vergleich zu den präoperativen Basiswerten festgestellt werden. Ab der zweiten Stunde postoperativ wiesen die Tiere der Gruppe A deutlich tiefere Werte auf als die der Gruppe MK, wenn auch nicht von statistischer Signifikanz. Je höher die Wundsensibilität, desto niedriger sind die MWTD Werte. Erniedrigte postoperative Kraftwerte in der unmittelbaren Wundumgebung im Vergleich zu deutlich erhöhten Werten der präoperativen Evaluierung sprechen für eine erhöhte postoperative Sensitivität der Wunde, was mit einer erhöhten Schmerzintensität in dieser Region vereinbart werden kann.

Benito-de-la-Vibora et al. (2008) beschrieben den Einsatz desselben MWTD-Gerätes zusätzlich zur visuellen Analogskala sowie einer numerischen Wertungsskala nach Ovariohysterektomie bei 65 Kätzinnen nach präoperativer Verabreichung von

Tolfenaminsäure, Meloxicam oder Placebo. Mit dem MWTD wurde ein kontinuierlich stärker werdender Druck neben der Wunde ausgeübt, bis die Katze eindeutige Abwehrreaktionen zeigte. Die maximal ausgeübte Kraft auf die Wunde überschritt 18 Newton nicht. Es wurden drei Messungen erhoben, jeweils zwei am Wundende und eine in der Mitte. Der finale Wert ergab sich als Durchschnitt dieser drei Messungen. Ob die Katzen hierfür fixiert wurden oder in welcher Position der Katze die Messungen durchgeführt wurden, ist nicht beschrieben. Im Vergleich zu der Studie von Benito-de-la-Vibora et al. (2008) waren die MWTD Werte in der vorliegenden Studie sowohl präoperativ wie postoperativ bis zum Auslösen einer Reaktion der Katze deutlich tiefer. Da wir in der vorliegenden Studie dieselben klinischen Verhaltensweisen als Abwehrreaktion festgelegt haben, lässt sich dies unmittelbar vergleichen. Präoperative Basiswerte waren in der Benito-de-la-Vibora Studie zwischen 11 und 13 Newton in allen drei Gruppen, was im Vergleich zu mittleren Werten von 4.32 ± 2.14 Newton (Gruppe A) bzw. 6.27 ± 2.64 Newton (Gruppe MK) in unserer Studie einen deutlichen Unterschied darstellt.

Postoperativ reichen die mittleren Werte in der Benito-de-la-Vibora Studie von 4 bis 8 Newton, was deutlich höher im Vergleich zu unseren mittleren Werten von 0.6 – 1.5 Newton ist. Eine mögliche Erklärung für die sehr unterschiedlichen Resultate könnte eine Fixation der Katzen zum Messzeitpunkt sein. In der vorliegenden Studie wurde versucht, die Katzen für die Messung nicht zu fixieren. Durch eine Fixation können eventuell schon kleine Schmerzreaktionen wie z.B. minimale Kopfdrehungen übersehen werden. Katzen sind generell viel schwieriger einzuschätzen bezüglich Schmerz, da sie dazu tendieren, Schmerzen zu verstecken (Taylor & Robertson 2004). In der vorliegenden Studie abhängig von Körperposition und Temperament der Katze, wie gut die Messung durchgeführt werden konnte, da wir auf eine manuelle Fixation verzichtet

haben. Die Grösse der Apparatur war gerade bei stehenden Katzen nicht optimal, da sie praktisch nicht unter die Katze passte. Am besten funktionierte die Messung bei liegenden und sitzenden Katzen. Idealerweise müsste das Gerät an der Katze fixiert sein, und die Stimulation der Wunde durch stärker werdenden mechanischen Druck unabhängig von der Einwirkung eines Beobachters geschehen. Andere Studien entwickelten eine solche Apparatur für das Antebrachium für die unfixierte Katze (Dixon et al. 2007). Die Apparatur wird mittels einem Verband in Position gehalten. Intermittierend wird nun Druck ausgeübt und die Reaktion des Tieres beurteilt. Es ist eine längere Angewöhnungszeit nötig, was unter klinischen Bedingungen nicht durchführbar ist. Nach der Akklimationsphase hat diese Methode jedoch den Vorteil, dass die Katze in ihrem Verhalten nicht durch einen Beobachter unterbrochen wird. Für die klinische Alltagssituation stellt dies sicher ein Nachteil dar, da selten eine Akklimationsphase durchgeführt werden kann. Das Gerät, welches wir in der vorliegenden Studie verwendet haben, wäre da sicherlich geeigneter, sofern die Grösse der Apparatur angepasst würde.

Auch bei der Druckmessmethode ist eine vollständige Objektivität nicht gegeben. Der Beobachter muss subjektiv eine Reaktion auch als Schmerzreaktion erkennen oder interpretieren. Möglicherweise unterscheidet sich diese Wahrnehmung zwischen verschiedenen Beobachtern, was die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beeinflussen kann. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie immer von derselben verblindeten Beobachterin alle Methoden in ein und derselben Reihenfolge angewendet.

Die MWTD Werte der Gruppe A wie auch der Gruppe MK waren zwar postoperativ signifikant erniedrigt, stiegen jedoch über die Zeit hin leichtgradig wieder an (Anstieg von mittleren Werten von 0.8 auf 1.2 Newton). Dies würde auf eine Abnahme der

Wundsensitivität mit zunehmender Zeit hinweisen. Ebenso möglich wäre jedoch auch, dass die Katzen mit der Zeit einen gewissen Lerneffekt gegenüber dem Druckreizschwellenmessgerät entwickelten. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Katze bei jeder erneuten Messung die Abwehrreaktion früher zeigt, da sie gelernt hat, dass sich der Beobachter danach unmittelbar zurückzieht und die Messung abbricht, oder dass sie schon vor der Messung reagiert, weil sie mit dem Gerät Schmerzen assoziiert. Die Aufwachphase beeinflusste möglicherweise auch die Schmerzevaluation. Während den Exzitationen können MWTD Messungen verfälscht worden sein durch die Schwierigkeit, Abwehrreaktionen der Katze als solche zu erkennen.

Eine vollkommene Standardisierung ist bei einer Studie mit klinischen Patienten praktisch unmöglich. Durch Wahl des Patientenguts, Einschlusskriterien bezüglich Verhaltensweisen (zahn), Akklimatisationsphase und einer standardisierten Hospitalisationsumgebung wurde versucht, die Bedingungen für alle Tiere so gleich wie möglich zu halten und Gruppenunterschiede zu minimieren. Ausserdem wurden alle Katzen von derselben erfahrenen Chirurgin operiert, erlitten also minimales Gewebstrauma. Zusätzlich postulieren wir, dass die Schmerzintensität deshalb für alle Katzen etwa gleich ausfallen musste, wenn nicht mehrere Chirurgen operierten, was die beiden Gruppen diesbezüglich unmittelbar miteinander vergleichen lässt. Auch die postoperative Schmerzevaluation in der Überwachungsphase wurde stets von derselben Beobachterin durchgeführt, was die Ergebnisse der Schmerzevaluation der beiden Gruppen unmittelbar vergleichbar macht. Aus ethischen Gründen wurde keine Kontrollgruppe ohne Analgesie verwendet.

Die Inzidenz adverser Effekte in der Aufwachphase war in der Gruppe A grösser als in der Gruppe MK. Bei 5 Katzen aus der Gruppe A (5/10; 50%) wurde während der Aufwachphase zwischen 0.5 und 1 Stunde postoperativ Opisthotonus, steife Vordergliedmassen, Hyperreflexie, Zittern, Exzitationen, Vokalisation sowie Myoklonien beobachtet. Dies steht im Gegensatz zu den Studien von (Muir et al. 2009), wo die Aufwachphase von gut bis exzellent beschrieben wird. Andere Studien erwähnen in der Aufwachphase eine Phase von erhöhter Sensibilität gegenüber Berührung, erhöhte Geräuschempfindlichkeit, Muskelzuckungen und Vokalisation (Ferre et al. 2006; Zaki et al. 2009; Taboada & Murison 2010). Mögliche Erklärungen dafür sind eine laute Umgebung, fehlende/ zu geringe Analgesie oder fehlende Prämedikation. Ein Zusammenhang zwischen Aufwachphase und Dauer der Anästhesie oder Anzahl applizierter Boli wurde bis dato nicht untersucht.

In der hier vorliegenden Studie kann der Einfluss der lauten Umgebung komplett ausgeschlossen werden, da sich die Tiere in einem abgeschlossenen ruhigen Raum befanden. Nach Prämedikation mit Acepromazin 0.03 mg/kg war die Aufwachphase im Vergleich zu nicht prämedizierten Katzen deutlich besser (Zaki et al. 2009): 77% der prämedizierten Katzen erreichten einen guten Score von 1 und 2, wo hingegen nur 23% der nicht prämedizierten Katzen diesen Score erreichten. Möglicherweise wäre die Aufwachphase der Gruppe A mit einer Prämedikation besser ausgefallen. Da unter Praxisbedingungen jedoch selten eine Prämedikation erfolgt, war das Ziel dieser Studie der Vergleich von Medetomidin- Ketamin mit Alfaxalon ohne vorgängige Prämedikation

Apnoe trat bei keiner Katze der Gruppe A auf. In vergleichbaren Dosierungen von 5 mg/kg Alfaxalon intravenös über 60 Sekunden in anderen Studien zeigten bei (Muir et al. 2009) eine von 8 Katzen eine Apnoe von 3 Minuten, bei (Whittem et al. 2008) bei

gleicher Applikationsgeschwindigkeit von 5 mg/kg über 60 Sekunden keine einzige. In beiden Studien wurden die Katzen nicht prämediziert. Das Auftreten von Apnoe kann mit der Verabreichungsgeschwindigkeit zusammenhängen. Durch schnelles Applizieren werden in zu kurzer Zeit zu hohe Wirkspiegel erreicht. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie eine relative langsame Applikationsart gewählt.

Eine Katze der Gruppe MK musste 10 Minuten nach dem letzten intravenösen Ketaminbolus am Ende der Operation intubiert und ventiliert werden. In der Studie von Dobromylskyj (1996) zeigte eine Katze von 15 Tieren eine Apnoe 5 Minuten nach der intramuskulären Verabreichung von Medetomidin (80 µg/kg) und Ketamin (5 mg/kg) für insgesamt 10 Minuten. Dies wurde mit der relativ hohen Medetomidin Dosis erklärt. In unserem Fall trat die Apnoe 55 Minuten nach Verabreichung des Medetomidin (30 µg/kg intramuskulär) auf. Die Literatur beschreibt einen maximalen Wirkstoffspiegel von Medetomidin bei der Katze nach 15 Minuten mit einer Eliminationshalbwertszeit von 81 Minuten (Salonen 1989). Eine nicht optimale Kreislauftsituation (keine intravenöse Flüssigkeitsverabreichung, Fastenzeit präoperativ) kann einen Einfluss auf den Wirkzeitpunkt des Medetomidins haben. Zusammen mit dem Ketamin, welches kurz vor Ende der Operation bei nachlassendem oder nicht mehr vorhandenem chirurgischen Stimulus nachdosiert wurde, kann dies zu einer relativen Überdosierung des Ketamins bei gleichzeitigem Wirkungseintritt des Medetomidins geführt haben. Dass die Ketaminverabreichung alleine für die respiratorische Depression verantwortlich ist, scheint unwahrscheinlich. Eine respiratorische Depression nach Ketamin bis hin zur Apnoe ist in der Literatur beschrieben (Sears 1971; Szappanyos et al. 1971), sie ist jedoch relativ kurz nach Applikation zu erwarten, da die Verteilhalbwertszeit von Ketamin mit 2.7 Minuten beschrieben wird (Hanna et al. 1988). Zehn Minuten nach intravenöser Ketaminapplikation, wie im vorliegenden Fall, sollte das Ketamin längst

umverteilt sein. In den nachfolgenden Stunden normalisierte sich das Verhalten der Katze, allerdings dauerte die Aufwachphase sehr lange.

Die Ursache für die Apnoe sowie für die lange Aufwachphase lässt sich abschliessend nicht vollständig eruieren.

Da die vorliegende Studie den realen Praxisbedingungen möglichst weitgehend entsprechen sollte, wurde auf die routinemässige Durchführung einer endotrachealen Intubation bewusst verzichtet, ebenso auf die Verabreichung von Infusionslösung während der Operation. Um jedoch in einer Notfallsituation adäquat reagieren zu können, wurde allen Katzen beider Gruppen in der hier vorliegenden Studie ein intravenöser Verweilkatheter gelegt. Gemäss unserer Umfrage im Vorfeld zu dieser Studie legen nur 21.9% der befragten Tierärzte einen intravenösen Verweilkatheter für die Durchführung einer Kastration und nur 13.4% intubieren die Kätzinnen, um die Anästhesie mittels Inhalationsanästhetikum zu vertiefen.

Der Sedationsgrad war zum Zeitpunkt 0.5 h postoperativ in der Gruppe A gegenüber der Gruppe MK signifikant erhöht. Studien bei der unprämedizierten Katze haben nach einmaligem Bolus von 5 mg/kg Alfaxalon eine Anästhesiedauer von 45 Minuten (ohne noxischen Stimulus) gezeigt, und ca. 7 Minuten mit noxischem Stimulus (Whittem et al. 2008). Ob die Dauer der Anästhesie mit zunehmender Applikationshäufigkeit verlängert wird, ist bis dato nicht untersucht. Unser Resultat ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da die Zeitpunkte an welchen der Sedationsgrad eingeschätzt wurde (Abbildung 5) in Abhängigkeit des Endes des chirurgischen Stimulus gewählt wurden, und nicht dem letzten verabreichten Ketamin- beziehungsweise Alfaxalonbolus.

Zusammenfassend lieferte die intravenöse Bolusapplikation von Alfaxalon für die Aufrechterhaltung der Anästhesie zur Ovariohysterektomie bei der Kätzin eine gute Alternative zur Medetomidin- Ketamin Anästhesie. Die zusätzliche Applikation von einem Analgetikum wird empfohlen, da in der vorliegenden Studie die Schmerzen im Vergleich zu Medetomidin-Ketamin deutlich erhöht waren. Eine Prämedikation könnte die beobachteten adversen Reaktionen in der Aufwachphase verringern.

8. Referenzen

Al-Gizawiy MM, P Rudé E (2004) Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 31, 164-174.

Albers E, Muller BW (1995) Cyclodextrin derivatives in pharmaceuticals. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 12, 311-337.

Anil SS, Anil L, Deen J (2002) Challenges of pain assessment in domestic animals. *J Am Vet Med Assoc* 220, 313-319.

Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW et al. (1998) International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev* 50, 291-313.

Benito-de-la-Víborá J, Lascelles BDX, García-Fernández P et al. (2008) Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. *Vet Anaesth Analg* 35, 501-510.

Brewster ME, Estes KS, Bodor N (1989) Development of a non-surfactant formulation for alfaxalone through the use of chemically-modified cyclodextrins. *J Parenter Sci Technol* 43, 262-265.

Brewster ME, Estes KS, Bodor N (1990) An intravenous toxicity study of 2-hydroxypropyl-[beta]-cyclodextrin, a useful drug solubilizer, in rats and monkeys. *International Journal of Pharmaceutics* 59, 231-243.

Cambridge AJ, Tobias KM, Newberry RC et al. (2000) Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J Am Vet Med Assoc* 217, 685-690.

Capner CA, Lascelles BD, Waterman-Pearson AE (1999) Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. *Vet Rec* 145, 95-99.

Carroll GL, Howe LB, Peterson KD (2005) Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *J Am Vet Med Assoc* 226, 913-919.

Child KJ, Currie JP, Dis B et al. (1971) The pharmacological properties in animals of CT1341--a new steroid anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 43, 2-13.

Choe H, Choi YS, Kim YH et al. (1997) Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 84, 560-563.

Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R (1990) Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res* 535, 155-158.

Cohen ML, Chan SL, Way WL et al. (1973) Distribution in the brain and metabolism of ketamine in the rat after intravenous administration. *Anesthesiology* 39, 370-376.

Colby ED, McCarthy LE, Borison HL (1981) Emetic action of xylazine on the chemoreceptor trigger zone for vomiting in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 4, 93-96.

Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL et al. (1997) Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. J Am Vet Med Assoc 210, 1619-1622.

Cullen LK (1996) Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. Br Vet J 152, 519-535.

Cullen LK, Jones RS (1977) Clinical observations on xylazine/ketamine anaesthesia in the cat. Vet Rec 101, 115-116.

Cummings EA, Reid GJ, Finley GA et al. (1996) Prevalence and source of pain in pediatric inpatients. Pain 68, 25-31.

de Moraes HS, Muir WW, 3rd (1995) The effects of medetomidine on cardiac contractility in autonomically blocked dogs. Vet Surg 24, 356-364.

De Sarro GB, Ascoti C, Froio F et al. (1987) Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. Br J Pharmacol 90, 675-685.

Dickenson AH, Chapman V, Green GM (1997) The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. Gen Pharmacol 28, 633-638.

Dickenson AH, Sullivan AF (1987) Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain* 30, 349-360.

Dixon MJ, Robertson SA, Taylor PM (2002) A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. *Res Vet Sci* 72, 205-210.

Dixon MJ, Taylor PM, Steagall PV et al. (2007) Development of a pressure nociceptive threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. *Res Vet Sci* 82, 85-92.

Dobromylskyj P (1996) Cardiovascular changes associated with anaesthesia induced by medetomidine combined with ketamine in cats. *J Small Anim Pract* 37, 169-172.

Dodman NH (1980) Complications of saffan anaesthesia in cats. *Vet Rec* 107, 481-483.

Dohoo SE, Dohoo IR (1996a) Factors influencing the postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J* 37, 552-556.

Dohoo SE, Dohoo IR (1996b) Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J* 37, 546-551.

Dohoo SE, Dohoo IR (1998) Attitudes and concerns of Canadian animal health technologists toward postoperative pain management in dogs and cats. *Can Vet J* 39, 491-496.

Dubuisson D, Dennis SG (1977) The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 4, 161-174.

Dyson DH, Allen DG, Ingwersen W et al. (1987) Effects of saffan on cardiopulmonary function in healthy cats. *Can J Vet Res* 51, 236-239.

Ennis M, Lorenz W (1985) Modulation of histamine release by fatty acids. A new in vitro model investigating adverse drug reactions in various species. *Ann Fr Anesth Reanim* 4, 124-128.

Ennis M, Lorenz W, Gerland W et al. (1987) Isolation of mast cells from rabbit lung and liver: comparison of histamine release induced by the hypnotics Althesin and propanidid. *Agents Actions* 20, 219-222.

Ferre PJ, Pasloske K, Whittem T et al. (2006) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet Anaesth Analg* 33, 229-236.

Finck AD, Ngai SH (1982) Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 56, 291-297.

Firth AM, Haldane SL (1999) Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. J Am Vet Med Assoc 214, 651-659.

Fisher MM (1975) Severe histamine mediated reactions to intravenous drugs used in anaesthesia. Anaesth Intensive Care 3, 180-197.

Fu ES, Miguel R, Scharf JE (1997) Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. Anesth Analg 84, 1086-1090.

Gage PW, Robertson B (1985) Prolongation of inhibitory postsynaptic currents by pentobarbitone, halothane and ketamine in CA1 pyramidal cells in rat hippocampus. Br J Pharmacol 85, 675-681.

Gassel AD, Tobias KM, Egger CM et al. (2005) Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. J Am Vet Med Assoc 227, 1937-1944.

Gilron I, Coderre TJ (1996) Preemptive analgesic effects of steroid anesthesia with alphaxalone in the rat formalin test. Evidence for differential GABA(A) Receptor modulation in persistent nociception. Anesthesiology 84, 572-579.

Giraudel JM, Diquelou A, Laroute V et al. (2005a) Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of NSAIDs in a model of reversible inflammation in the cat. Br J Pharmacol 146, 642-653.

Giraudel JM, Toutain PL, Lees P (2005b) Development of in vitro assays for the evaluation of cyclooxygenase inhibitors and predicting selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats. *Am J Vet Res* 66, 700-709.

Glen JB, Davies GE, Thomson DS et al. (1979) An animal model for the investigation of adverse responses to i.v. anesthetic agents and their solvents. *Br J Anaesth* 51, 819-827.

Golden AL, Bright JM, Daniel GB et al. (1998) Cardiovascular effects of the alpha2-adrenergic receptor agonist medetomidine in clinically normal cats anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 59, 509-513.

Gonzales JM, Loeb AL, Reichard PS et al. (1995) Ketamine inhibits glutamate-, N-methyl-D-aspartate-, and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. *Anesthesiology* 82, 205-213.

Goodchild CS, Guo Z, Nadeson R (2000) Antinociceptive properties of neurosteroids I. Spinally-mediated antinociceptive effects of water-soluble aminosteroids. *Pain* 88, 23-29.

Gordh T, Karlsten R, Kristensen J (1995) Intervention with spinal NMDA, adenosine, and NO systems for pain modulation. *Annals of medicine* 27, 229-234.

Grint NJ, Murison PJ, Coe RJ et al. (2006) Assessment of the influence of surgical technique on postoperative pain and wound tenderness in cats following ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 8, 15-21.

Gunew MN, Menrath VH, Marshall RD (2008) Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01-0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 10, 235-241.

Hanna RM, Borchard RE, Schmidt SL (1988) Plasma protein binding of ketamine and metabolite I in the cat. *J Vet Pharmacol Ther* 11, 115-117.

Hansen B, Hardie E (1993) Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983-1989). *J Am Vet Med Assoc* 202, 1485-1494.

Harrison NL, Majewska MD, Harrington JW et al. (1987a) Structure-activity relationships for steroid interaction with the gamma-aminobutyric acidA receptor complex. *J Pharmacol Exp Ther* 241, 346-353.

Harrison NL, Vicini S, Barker JL (1987b) A steroid anesthetic prolongs inhibitory postsynaptic currents in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurosci* 7, 604-609.

Haskins SC, Peiffer RL, Jr., Stowe CM (1975) A clinical comparison of CT1341, ketamine, and xylazine in cats. *Am J Vet Res* 36, 1537-1543.

Hellyer P, Gaynor J (1998) Acute postsurgical pain in dogs and cats. *Compend Contin Educ Pract Vet* 20, 140-153.

Hellyer P, Rodan I, Brunt J et al. (2007) AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs & cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 43, 235-248.

Hirota K, Lambert DG (1996) Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth* 77, 441-444.

Holton L, Reid J, Scott EM et al. (2001) Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec* 148, 525-531.

Holton LL, Scott EM, Nolan AM et al. (1998) Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 212, 61-66.

Hustveit O, Maurset A, Oye I (1995) Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. *Pharmacology & toxicology* 77, 355-359.

Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM (1999) Alpha-2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 54, 146-165.

Kress HG (1994) [Actions of ketamine not related to NMDA and opiate receptors]. *Der Anaesthesist* 43 Suppl 2, S15-24.

Kress HG, Tas PW (1993) Effects of volatile anaesthetics on second messenger Ca^{2+} in neurones and non-muscular cells. *Br J Anaesth* 71, 47-58.

Lambert JJ, Belelli D, Peden DR et al. (2003) Neurosteroid modulation of GABAA receptors. *Prog Neurobiol* 71, 67-80.

Lamont LA, Bulmer BJ, Grimm KA et al. (2001) Cardiopulmonary evaluation of the use of medetomidine hydrochloride in cats. *Am J Vet Res* 62, 1745-1749.

Lamont LA, Bulmer BJ, Sisson DD et al. (2002) Doppler echocardiographic effects of medetomidine on dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats. *J Am Vet Med Assoc* 221, 1276-1281.

Lascelles D, Waterman A (1997) Analgesia in cats. *In Pract* 19, 203-213.

Lehr T, Narbe R, Jons O et al. (2010) Population pharmacokinetic modelling and simulation of single and multiple dose administration of meloxicam in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 33, 277-286.

Lin LH, Chen LL, Zirrolli JA et al. (1992) General anesthetics potentiate gamma-aminobutyric acid actions on gamma-aminobutyric acidA receptors expressed by *Xenopus* oocytes: lack of involvement of intracellular calcium. *J Pharmacol Exp Ther* 263, 569-578.

MacDonald JF, Miljkovic Z, Pennefather P (1987) Use-dependent block of excitatory amino acid currents in cultured neurons by ketamine. *J Neurophysiol* 58, 251-266.

Manne SL, Jacobsen PB, Redd WH (1992) Assessment of acute pediatric pain: do child self-report, parent ratings, and nurse ratings measure the same phenomenon? *Pain* 48, 45-52.

Marin P, Quignard JF, Lafon-Cazal M et al. (1993) Non-classical glutamate receptors, blocked by both NMDA and non-NMDA antagonists, stimulate nitric oxide production in neurons. *Neuropharmacology* 32, 29-36.

Martin DC, Watkins CA, Adams RJ et al. (1988) Anesthetic effects on 5-hydroxytryptamine uptake by rat brain synaptosomes. *Brain Res* 455, 360-365.

Massopust LC, Jr., Wolin LR, Albin MS (1972) Electrophysiologic and behavioral responses to ketamine hydrochloride in the Rhesus monkey. *Anesth Analg* 51, 329-341.

Middleton DJ, Ilkiw JE, Watson AD (1982) Physiological effects of thiopentone, ketamine and CT 1341 in cats. *Res Vet Sci* 32, 157-162.

Mistry DK, Cottrell GA (1990) Actions of steroids and bemegride on the GABAA receptor of mouse spinal neurones in culture. *Exp Physiol* 75, 199-209.

Miyasaka M, Domino EF (1968) Neural mechanisms of ketamine-induced anesthesia. *International journal of neuropharmacology* 7, 557-573.

Morton CM, Reid J, Scott EM et al. (2005) Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *Am J Vet Res* 66, 2154-2166.

Muir W, Lerche P, Wiese A et al. (2008) Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 451-462.

Muir W, Lerche P, Wiese A et al. (2009) The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Vet Anaesth Analg* 36, 42-54.

Murison PJ, Martinez Taboada F (2010) Effect of propofol and alfaxalone on pain after ovariohysterectomy in cats. *Vet Rec* 166, 334-335.

Murrell JC, Psatha EP, Scott EM et al. (2008) Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Vet Rec* 162, 403-408.

Nadeson R, Goodchild CS (2000) Antinociceptive properties of neurosteroids II. Experiments with Saffan and its components alphaxalone and alphadolone to reveal separation of anaesthetic and antinociceptive effects and the involvement of spinal cord GABA(A) receptors. *Pain* 88, 31-39.

Nadeson R, Goodchild CS (2001) Antinociceptive properties of neurosteroids III: experiments with alphadolone given intravenously, intraperitoneally, and intragastrically. *Br J Anaesth* 86, 704-708.

Nadeson R, Guo Z, Porter V et al. (1996) gamma-Aminobutyric acidA receptors and spinally mediated antinociception in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 278, 620-626.

Nicholas TE, Jones ME, Johnson DW et al. (1981) Metabolism of the steroid anaesthetic alphaxalone by the isolated perfused rat lung. *J Steroid Biochem* 14, 45-51.

Ohtani M, Kikuchi H, Kitahata LM et al. (1979) Effects of ketamine on nociceptive cells in the medial medullary reticular formation of the cat. *Anesthesiology* 51, 414-417.

Omote K, Kitahata LM, Collins JG et al. (1991) Interaction between opiate subtype and alpha-2 adrenergic agonists in suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology* 74, 737-743.

O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Obenchain JR, Gallipeau JAR & D'Arecca MA:
The Merck Index. Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ (USA); 2562 pp, 2001

Ossipov MH, Suarez LJ, Spaulding TC (1989) Antinociceptive interactions between alpha 2-adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. *Anesth Analg* 68, 194-200.

Paddleford R (1988) General anaesthesia. Vol. 31. ed Manual of Small Animal Anesthesia. Churchill Livingstone, New York.

Pathirathna S, Brimelow BC, Jagodic MM et al. (2005a) New evidence that both T-type calcium channels and GABAA channels are responsible for the potent

peripheral analgesic effects of 5alpha-reduced neuroactive steroids. Pain 114, 429-443.

Pathirathna S, Todorovic SM, Covey DF et al. (2005b) 5alpha-reduced neuroactive steroids alleviate thermal and mechanical hyperalgesia in rats with neuropathic pain. Pain 117, 326-339.

Pypendop BH, Verstegen JP (1998) Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. Vet Surg 27, 612-622.

Reich DL, Silvay G (1989) Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 36, 186-197.

Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J et al. (1993) Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. Anesth Analg 77, 1161-1165.

Salonen JS (1989) Pharmacokinetics of medetomidine. Acta Vet Scand Suppl 85, 49-54.

Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL et al. (1991) The effects of the stereoisomers of the alpha 2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. Anesthesiology 75, 499-511.

Sear JW (1996) Steroid anesthetics: old compounds, new drugs. J Clin Anesth 8, 91S-98S.

Sear JW, Prys-Roberts C (1979) Dose-related haemodynamic effects of continuous infusions of Althesin in man. *Br J Anaesth* 51, 867-873.

Sears BE (1971) Complications of ketamine. *Anesthesiology* 35, 231.

Slingsby LS, Jones A, Waterman-Pearson AE (2001) Use of a new finger-mounted device to compare mechanical nociceptive thresholds in cats given pethidine or no medication after castration. *Research in Veterinary Science* 70, 243-246.

Smith DJ, Bouchal RL, deSanctis CA et al. (1987) Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacology* 26, 1253-1260.

Smith GB, Olsen RW (1995) Functional domains of GABAA receptors. *Trends Pharmacol Sci* 16, 162-168.

Smith JD, Allen SW, Quandt JE et al. (1996) Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am J Vet Res* 57, 1674-1678.

Stenberg D (1989) Physiological role of alpha 2-adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: effect of medetomidine. *Acta Vet Scand Suppl* 85, 21-28.

Strachan FA, Mansel JC, Clutton RE (2008) A comparison of microbial growth in alfaxalone, propofol and thiopental. *J Small Anim Pract* 49, 186-190.

Szappanyos G, Gemperle M, Rifat K (1971) Selective indications for ketamine anaesthesia. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 64, 1156-1159.

Taboada FM, Murison PJ (2010) Induction of anaesthesia with alfaxalone or propofol before isoflurane maintenance in cats. *Vet Rec* 167, 85-89.

Taylor PM, Robertson SA (2004) Pain management in cats--past, present and future. Part 1. The cat is unique. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 6, 313-320.

Todorovic SM, Pathirathna S, Brimelow BC et al. (2004) 5 β -reduced neuroactive steroids are novel voltage-dependent blockers of T-type Ca²⁺ channels in rat sensory neurons in vitro and potent peripheral analgesics in vivo. *Mol Pharmacol* 66, 1223-1235.

Tverskoy M, Oz Y, Isakson A et al. (1994) Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 78, 205-209.

Unnerstall JR, Kopajtic TA, Kuhar MJ (1984) Distribution of alpha 2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Res* 319, 69-101.

Vaha-Vahe T (1989) Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats. *Acta Vet Scand* 30, 267-273.

Vainio O, Palmu L (1989) Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. *Acta Vet Scand* 30, 401-408.

Verstegen J, Fargetton X, Donnay I et al. (1991) An evaluation of medetomidine/ketamine and other drug combinations for anaesthesia in cats. *Vet Rec* 128, 32-35.

Verstegen J, Fargetton X, Ectors F (1989) Medetomidine/ketamine anaesthesia in cats. *Acta Vet Scand Suppl* 85, 117-123.

Virtanen R (1989) Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet Scand Suppl* 85, 29-37.

Visser SA, Smulders CJ, Gladdines WW et al. (2000) High-performance liquid chromatography of the neuroactive steroids alphaxalone and pregnanolone in plasma using dansyl hydrazine as fluorescent label: application to a pharmacokinetic-pharmacodynamic study in rats. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 745, 357-363.

Welsh EM, Gettinby G, Nolan AM (1993) Comparison of a visual analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model. *Am J Vet Res* 54, 976-983.

Wetzel RW, Ramsay EC (1998) Comparison of four regimens for intraoral administration of medication to induce sedation in cats prior to euthanasia. *J Am Vet Med Assoc* 213, 243-245.

Whittem T, Pasloske KS, Heit MC et al. (2008) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan at clinical and supraclinical doses. *J Vet Pharmacol Ther* 31, 571-579.

Williams ACdC, Davies HTO, Chadury Y (2000) Simple pain rating scales hide complex idiosyncratic meanings. *Pain* 85, 457-463.

Winter L, Nadeson R, Tucker AP et al. (2003) Antinociceptive properties of neurosteroids: a comparison of alphadolone and alphaxalone in potentiation of opioid antinociception. *Anesth Analg* 97, 798-805.

Wong BS, Martin CD (1993) Ketamine inhibition of cytoplasmic calcium signalling in rat pheochromocytoma (PC-12) cells. *Life sciences* 53, PL359-364.

Wong CS, Liaw WJ, Tung CS et al. (1996) Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Regional anesthesia* 21, 534-541.

Wood PL, Emmett MR, Rao TS et al. (1990) Inhibition of nitric oxide synthase blocks N-methyl-D-aspartate-, quisqualate-, kainate-, harmaline-, and pentylenetetrazole-dependent increases in cerebellar cyclic GMP in vivo. *Journal of neurochemistry* 55, 346-348.

Woolf CJ (1989) Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 63, 139-146.

Woolf CJ, Thompson SW (1991) The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 44, 293-299.

Yaksh TL (1985) Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 22, 845-858.

Zaki S, Ticehurst K, Miyaki Y (2009) Clinical evaluation of Alfaxan-CD(R) as an intravenous anaesthetic in young cats. *Aust Vet J* 87, 82-87.

Zoran DL, Riedesel DH, Dyer DC (1993) Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. *Am J Vet Res* 54, 755-760.

9. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen, die zur Entstehung der vorliegenden Arbeit beigetragen haben, herzlich danken:

Frau Dr. med. vet. Karin Kalchofner Guerrero für die Hilfe bei der Umsetzung und Durchführung dieser Arbeit, sowie die unermüdliche Unterstützung, Motivation und endlose Geduld, die bis heute anhält.

Frau Prof. Dr. med. vet. PhD Regula Bettschart-Wolfensberger für die Übernahme des Referats und die kompetente Durchsicht dieser Arbeit.

Frau PD Dr. med. vet. Iris Reichler für die Übernahme des Koreferats und die kompetente Durchführung der Operationen.

Herrn Prof. Dr. med. vet. Michael Hässig für die kompetente statistische Hilfe und Geduld bei der Auswertung der Resultate.

Frau Dr. med. vet. Rahel Jud für die Mithilfe bei den Anästhesien der Katzen.

Herrn Igo Mannhart und Frau Nicole Egger für die Mithilfe bei der Vorbereitung und der Operationen der Katzen.

Dem gesamten Team der Abteilung für Anästhesiologie der Vetsuisse Fakultät der Universität Zürich für Aufmunterungen während den langen Stunden des Wachseins.

Allen Katzenbesitzern, welche mir ihre Tiere für diese Arbeit anvertraut haben.

10. Anhänge

10.1 Tabellen

Tabelle 1:

Übersicht über die demografischen Daten der 21 an der Studie teilnehmenden Katzen.

Aufgelistet sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung.

* $p < 0.05$: statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

	Gruppe A n = 10	Gruppe MK n = 11	p- Wert
Alter (m)	39.6 \pm 30.2	39.6 \pm 28.7	0.98
Gewicht (kg)	3.32 \pm 0.54	3.69 \pm 0.65	0.17
Operationsdauer (min)	28.5 \pm 2.59	28.5 \pm 3.72	0.97
Anästhesiedauer (min)	43.5 \pm 3.17	42.8 \pm 3.25	0.63

Tabelle 2:

Punktezahlen des Sedationsgrades in Mittelwert \pm Standardabweichung nach Zeitpunkt der letzten Hautnaht (T = 0) in Stunden. * $p < 0.05$: statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

Zeitpunkt T (Stunden)	Sedationsgrad Gruppe A Mittelwert \pm SD (Punkte)	Sedationsgrad Gruppe MK Mittelwert \pm SD (Punkte)	p- Wert
0	3 \pm 0	2.72 \pm 0.64	0.48
0.5	2.7 \pm 0.48	1.54 \pm 0.82	<0.01*
1	1.2 \pm 1.03	1.45 \pm 0.93	0.59
2	0.2 \pm 0.63	0.63 \pm 0.92	0.20
4	0 \pm 0	0.27 \pm 0.90	0.72
6	0 \pm 0	0.18 \pm 0.60	0.72
8	0 \pm 0	0.09 \pm 0.3	0.72
12	0 \pm 0	0.09 \pm 0.3	0.72
16	0 \pm 0	0 \pm 0	1
20	0 \pm 0	0 \pm 0	1
24	0 \pm 0	0 \pm 0	1

Tabelle 3:

Totale CPS-Punktzahl (CPS 0-24 Punkte) in Mittelwert \pm Standardabweichung nach Zeitpunkt der letzten Hautnaht (T = 0) in Stunden sowie Minimal- und Maximalwerte (min;max) zu dem jeweiligen Zeitpunkt. Basiswerte wurden präoperativ jeweils eine (Basiswert -1) beziehungsweise zwei (Basiswert -2) Stunden erhoben.

* p < 0.05: statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Zeitpunkt T (Stunden)	Totaler CPS Gruppe A Mittelwert \pm SD (Punkte)	Totaler CPS Gruppe A min; max (Punkte)	Totaler CPS Gruppe MK Mittelwert \pm SD (Punkte)	Totaler CPS Gruppe MK min; max (Punkte)	p- Wert	n = Anzahl Tiere
Basiswert -2	1.8 \pm 1.93	0; 6	2.18 \pm 1.25	1; 5	0.58	21
Basiswert -1	1.1 \pm 1.19	0; 4	1.72 \pm 1.10	0; 4	0.21	21
0	0.4 \pm 0.84	0; 2	0.54 \pm 1.21	0; 3	0.75	21
0.5	2.8 \pm 2.85	0; 7	2.18 \pm 1.88	0; 5	0.55	21
1	3.9 \pm 4.77	0; 15	1.90 \pm 2.02	0; 7	0.20	21
2	4.88 \pm 4.93	0; 16	4.45 \pm 4.84	0; 17	0.84	20
4	5.25 \pm 5.09	0; 14	3.1 \pm 2.28	0; 7	0.23	18
6	2 \pm 1.54	1; 4	2 \pm 1.41	0; 3	1	16
8	2 \pm 2.19	0; 6	1.4 \pm 0.96	0; 3	0.44	16
12	1.66 \pm 1.63	1; 5	1.4 \pm 1.26	0; 4	0.71	16
16	1.66 \pm 1.63	1; 5	1.3 \pm 1.33	0; 3	0.62	16
20	1.83 \pm 2.31	0; 6	1.2 \pm 1.39	0; 4	0.49	16
24	1.83 \pm 2.13	0; 5	1.4 \pm 1.17	0; 4	0.59	16

Tabelle 4:

Visuelle Analogskala (VAS; 0-100 mm) in Mittelwert \pm Standardabweichung nach Zeitpunkt der letzten Hautnaht (T = 0) in Stunden sowie Minimal- und Maximalwerte (min;max) zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

* p < 0.05: statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Zeitpunkt T (Stunden)	VAS Gruppe A Mittelwert \pm SD (mm)	VAS Gruppe A min; max (mm)	VAS Gruppe MK Mittelwert \pm SD (mm)	VAS Gruppe MK min; max (mm)	p - Wert	n = Anzahl Tiere
0	9.8 \pm 9.44	0; 31	4.90 \pm 4.82	0; 16	0.13	21
0.5	42 \pm 13.5	21; 64	12.1 \pm 12.8	1; 45	<0.01*	21
1	45.8 \pm 12.6	34; 77	14.6 \pm 15.1	2; 50	<0.01*	21
2	42 \pm 18.4	16; 67	19.1 \pm 21.4	3; 73	0.01*	20
4	35 \pm 24.0	13; 68	13.1 \pm 12.4	2; 36	0.01*	18
6	21.3 \pm 18.3	9; 58	11.4 \pm 11.2	2; 29	0.17	16
8	17.8 \pm 15.2	4; 47	7.3 \pm 6.51	2; 18	0.05	16
12	12.4 \pm 8.47	3; 27	5.6 \pm 4.40	1; 12	0.04*	16
16	12.5 \pm 6.28	5; 21	6.6 \pm 4.78	2; 13	0.03*	16
20	8 \pm 1.78	6; 11	5 \pm 3.26	2; 12	0.04*	16
24	9.66 \pm 7.36	3; 22	4.2 \pm 2.04	2; 8	0.02*	16

Tabelle 5:

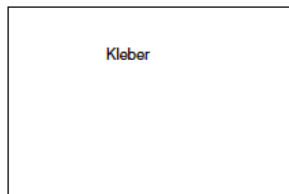
MWTD- Werte (Newton) in Mittelwert \pm Standardabweichung nach Zeitpunkt der letzten Hautnaht (T = 0) in Stunden sowie Minimal- und Maximalwerte (min;max) zu dem jeweiligen Zeitpunkt. Der Basiswert entspricht den präoperativ erhobenen MWTD-Werten zu den Zeitpunkten T = -1 und T = -2.

* p < 0.05: statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Zeitpunkt T (Stunden)	MWTD Werte Gruppe A Mittelwert \pm SD (Newton)	MWTD Werte Gruppe A min; max (Newton)	MWTD Werte Gruppe MK Mittelwert \pm SD (Newton)	MWTD Werte Gruppe MK min; max (Newton)	p- Wert	n = Anzahl Tiere
Basiswert	4.32 \pm 2.14	1.6; 7.65	6.27 \pm 2.64	3.8; 10.1	0.22	16
0	4.31 \pm 2.16	1.5; 7.65	5.94 \pm 2.46	3.8; 10	0.21	14
0.5	2.72 \pm 2.3	0.2; 3.53	2.26 \pm 2.81	0.6; 2.03	0.76	13
1	0.94 \pm 1.08	0.36; 3.38	0.81 \pm 0.29	0.26; 1.1	0.78	13
2	0.71 \pm 0.25	0.33; 1.1	0.97 \pm 0.51	0.26; 1.7	0.19	15
4	0.63 \pm 0.22	0.26; 0.9	1.05 \pm 0.60	0.3; 2	0.1	13
6	0.74 \pm 0.59	0.2; 1.73	1.23 \pm 0.18	1.03; 1.46	0.07	10
8	0.82 \pm 0.14	0.6; 1	1.44 \pm 0.33	0.9; 1.9	<0.01*	12
12	0.93 \pm 0.33	0.5; 1.4	1.52 \pm 0.50	1; 12	0.02*	12
16	0.98 \pm 0.37	0.45; 1.3	1.15 \pm 0.26	2; 13	0.33	12
20	1.0 \pm 0.2	0.65; 1.13	1.19 \pm 0.27	2; 12	0.19	12
24	1.05 \pm 0.47	0.3; 1.46	1.24 \pm 0.25	2; 8	0.36	12

10.2 Überwachungsprotokoll

Protocol 0-1h postoperative



preoperative CPS

Date: _____ KG-Nr: _____ Last suture _____

		Time (min)	preoperative	0	10	20	30	40	50	60
Clinical Data										
AF										
HF										
T										
SH										
KFZ										
Sedation Score										
0= cat able to stand and walk										
1= cat able to maintain sternal recumbency										
2= cat able to lift head										
3= cat unable to lift head										
Total Sedation Score (0-3)										

CPS

x = trifft zu

Date: _____ KG-Nr: _____ Last suture _____

Unprovoked Behaviour	Patient Criteria	Time	preoperative	0	10	20	30	40	50	60
(cage door is closed, observer does not speak)										
Appearance	normal									
	mild changes									
	eyes partially closed									
	ears carried abnormally									
	moderate changes									
	eyes sunken or glazed									
	unthrifty appearance									
	severe changes									
	eyes pale									
	enlarged pupils									
	abnormal facial expressions									
Total Score (0-3)										
Body posture	lateral recumbency (total relaxation)									
	sternal recumbency									
	sitting/ standing with head up									
	moving									
	head down									
	abnormal position									
	hunched up									
Total Score (0-2)										

		Time : : :	preoperative	0	10	20	30	40	50	60
Comfort Level	normal (eating, grooming...)									
	calmy asleep									
	minor changes in behaviour									
	awake and alert									
	moderately abnormal									
	less mobile and less alert than normal									
	unaware of surroundings									
	restless and uncomfortable									
	depressed and uninterested in surroundings									
	markedly abnormal									
very restless										
vocalizing										
self-mutilating										
grunting										
facing back of cage										
extremely depressed										
Total Score (0-3)										
Movement	normal amount of movement									
	frequent position changes									
	reluctant to move									
	trashing									
	motionless									
Total Score (0-2)										

Provoked Behaviour		Patient Criteria										
(cage door is opened, observer calls cats name, strokes cat head-neck-back) (responses to external stimuli)				Time : : :	preoperative	0	10	20	30	40	50	60
Temperament	friendly											
	approaches front of cage when door is opened											
	may vocalize											
	purrs, rubs head, may lie down											
	easy, relaxed attitude											
	tail raised											
	may knead paws											
	friendly											
	approaches front of cage when door is opened											
	slightly cautious in interaction with observer											
may trust observer with time												
confident, but not friendly												
walks in cage												
will return to back of cage if handled, but does not show any aggression												
sits sternally or lies laterally												
may try to escape												
mildly aggressive												
does not approach, but will allow observer to handle												
may purr or growl												
flicks tail												
outwardly aggressive												
does not approach, unless to strike												
sits sternally in back of cage												
may growl, hiss or bite												
pupils dilated												
cannot be handled without protection/ restraint												
Total Score (0-4)												

	Time	preoperative	0	10	20	30	40	50	60
Vocalization	quiet								
	crying								
	responds to calm voice and stroking								
	intermittent crying or whimpering								
	no response to calm voice and stroking								
	continuous noise that is unusual for this animal								
Total Score (0-3)									

Interactive Behaviour

(cat is stroked head-neck-back and surgical site is touched once without pressure)

normal response to handling									
no reaction to touching of surgical site									
minimal response to handling and touching wound									
pulls away when surgical site is touched									
looks at wound									
mobile									
vocalizing when wound is touched									
somewhat restless									
reluctant to move but will if coaxed									
vocalizes (hissing and growling) and pulls away when wound is touched									
violent reactions to stimuli									
vocalizing when wound is not touched									
snapping									
extremely restless									
will not move when coaxed (extremely depressed)									
Total Score (0-4)									

	Time	preoperative	0	10	20	30	40	50	60
Palpation	(surgical site is touched next to wound with pressure, 4 times total)								
	no response								
	positive response to fourth application								
	positive response to third application								
	positive response to first/second application								
Total Score (0-3)									

Total CPS-Score (0-24)

VAS

Protocol 2-24h postoperative

Kleber

preoperative CPS

Date: ____ KG-Nr: ____ Last suture ____

	Time (hours)	2	3	4	5	6	8	12	16	18	20	24
Clinical Data												
HF												
HF												
T												
SH												
KFZ												
Sedation Score												
0= cat able to stand and walk												
1= cat able to maintain sternal recumbency												
2= cat able to lift head												
3= cat unable to lift head												
Total Sedation Score (0-3)												

CPS

x = trifft zu

Date: _____ KG-Nr: _____ Last suture _____

Unprovoked Behaviour	Patient Criteria	Time	2	3	4	5	6	8	12	16	18	20	24
----------------------	------------------	------	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----

(cage door is closed, observer does not speak)

Appearance	normal												
-------------------	--------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

mild changes													
eyes partially closed													
ears carried abnormally													

moderate changes													
eyes sunken or glazed													
unthrifty appearance													

severe changes													
eyes pale													
enlarged pupils													
abnormal facial expressions													

Total Score (0-3)													
--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Body**posture**

lateral recumbency (total relaxation)													
---------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

sternal recumbency													
sitting/ standing with head up													
moving													

head down													
abnormal position													
hunched up													

Total Score (0-2)													
--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Time	2	3	4	5	6	8	12	16	18	20	24
------	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----

Comfort**Level**

normal (eating, grooming...)													
calmly asleep													

minor changes in behaviour													
awake and alert													

moderately abnormal													
less mobile and less alert than normal													
unaware of surroundings													
restless and uncomfortable													
depressed and uninterested in surroundings													

markedly abnormal													
very restless													
vocalizing													
self-mutilating													
grunting													
facing back of cage													
extremely depressed													

Total Score (0-3)													
--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Movement

normal amount of movement													
---------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

frequent position changes													
reluctant to move													

trashing													
motionless													

Total Score (0-2)													
--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Provoked Behaviour	Patient Criteria	Time	2	3	4	5	6	8	12	16	18	20	24
Temperament (cage door is opened, observer calls cats name, strokes cat head-neck-back) (responses to external stimuli)	friendly approaches front of cage when door is opened may vocalize purrs, rubs head, may lie down easy, relaxed attitude tail raised may knead paws												
	friendly approaches front of cage when door is opened slightly cautious in interaction with observer may trust observer with time												
	confident, but not friendly walks in cage will return to back of cage if handled, but does not show any aggression sits sternally or lies laterally may try to escape												
	mildly aggressive does not approach, but will allow observer to handle may purr or growl flicks tail												
	outwardly aggressive does not approach, unless to strike sits sternally in back of cage may growl, hiss or bite pupils dilated cannot be handled without protection/ restraint												
Total Score (0-4)													

	Time	2	3	4	5	6	8	12	16	18	20	24
Vocalization quiet												
crying responds to calm voice and stroking												
intermittent crying or whimpering no response to calm voice and stroking												
continuous noise that is unusual for this animal												
Total Score (0-3)												

Interactive Behaviour	(cat is stroked head-neck-back and surgical site is touched once without pressure)	Time	2	3	4	5	6	8	12	16	18	20	24
normal response to handling no reaction to touching of surgical site													
minimal response to handling and touching wound pulls away when surgical site is touched looks at wound mobile													
vocalizing when wound is touched somewhat restless reluctant to move but will if coaxed													
vocalizes (hissing and growling) and pulls away when wound is touched													
violent reactions to stimuli vocalizing when wound is not touched snapping extremely restless will not move when coaxed (extremely depressed)													
Total Score (0-4)													

		Time	2	3	4	5	6	8	12	16	18	20	24
Palpation	(surgical site is touched next to wound with pressure, 4 times total)												
	no response												
	positive response to fourth application												
	positive response to third application												
	positive response to first/second application												
Total Score (0-3)													
Total CPS-Score (0-24)													
VAS													

Lebenslauf

Name	Schwarz Andrea
Geburtsdatum	31. Juli 1981
Geburtsort	Stans
Nationalität	Schweizerin
Heimatort	Basel Stadt
1988 – 1994	Primarschule Hausen am Albis, Schweiz
1994 – 1996	Sekundarschule Hausen am Albis, Schweiz
1996 – 1997	Sekundarschule Freies Gymnasium Zürich, Zürich, Schweiz
1997 – 2002	Gymnasium Freies Gymnasium Zürich, Zürich, Schweiz
Januar 2002	Matura Typus C, Freies Gymnasium Zürich, Zürich, Schweiz
2002 – 2007	Studium Veterinärmedizin, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, Zürich, Schweiz
Mai 2008	Staatsexamen med. vet., Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, Zürich, Schweiz
2008 – 2012	Erstellen der Dissertation unter der Leitung von Dr. med. vet. Karin Kalchofner Guerrero am Departement für Pferde, Abteilung für Anästhesiologie der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, Schweiz
2009 – dato	Assistentin am Departement für Pferde, Abteilung für Anästhesiologie, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, Schweiz

Zürich, 16. Januar 2013